

THESIS

MUNICH

1967

ÜBER DIE AUSWERTUNG
VERSCHIEDENER VERFAHREN ZUR DIAGNOSE
EINES LATENTEN DIABETES MELLITUS

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
MEDICAL CENTER
STANFORD, CALIF. 94305

HEIDEMARIE KLENK



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153305_0152

ÜBER DIE AUSWERTUNG VERSCHIEDENER VERFAHREN ZUR DIAGNOSE
EINES LATENTEN DIABETES MELLITUS⁺)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Heidemarie K l e n k
aus Ingolstadt

München 1967

+) Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Professor Dr. K. SCHWARZ
Mitberichterstatter:	Professor Dr. Dr. G. BODECHTEL
Dekan:	Professor Dr. F. HOLLE

Tag der mündlichen Prüfung: 19. Dezember 1967

MEINEN LIEBEN ELTERN

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
LISTE DER ABKÜRZUNGEN	6
I. EINLEITUNG	7
II. METHODEN	9
1) Intravenöse Glucosebelastung	9
2) Berechnung des k_G -Wertes	9
3) Berechnung des Q_G -Wertes	12
4) Bestimmung der nicht veresterten Fettsäuren im Serum	12
5) Berechnung des Quotienten Q_{NFS}	13
6) Glucose-Transfer	16
7) Berechnung des Transfer für Glucose	20
III. ERGEBNISSE	22
1) Beurteilung der graphisch-rechnerischen Ermittlung des k_G -Wertes	22
2) Ergebnisse der Q_G -Berechnung	25
3) Verhalten der nichtveresterten Fettsäuren	28
4) Ergebnisse der Glucose-Transfer-Berechnung	42
5) Verhalten der nichtveresterten Fettsäuren im Ver- gleich zum Glucose-Transfer und zum k_G -Wert	44
6) Ergebnis der Berechnung des Glucosetransports in mg/h/kg	44
IV. DISKUSSION	51
V. ZUSAMMENFASSUNG	54
VI. LITERATURVERZEICHNIS	56

LISTE DER ABKÜRZUNGEN

k_G Glucose-Assimilationskoeffizient

k_{NFS} Fettsäure-Assimilationskoeffizient

T Glucose-Transfer

Q_G Quotient - Glucose

Q_{NFS} Quotient - Fettsäuren

EINLEITUNG

Zur Feststellung eines latenten Diabetes mellitus wurde bislang in den Kliniken die orale Glucosebelastung in der einfachen oder doppelten Ausführung (STAUB-TRAUGOTT (1)) mit anschließender Bestimmung des Blutzuckerspiegels angewandt. Da aber der Blutzuckerspiegel nach oraler Zuckerbelastung außer durch die Wirkung des Insulins und dessen Antagonisten, auch durch Resorptionsvorgänge beeinflusst wird, ist man vielerorts heute auf die intravenöse Glucosebelastung als differenziertes Diagnostikum übergegangen. Um mit dieser Methode die Glucosetoleranz beurteilen zu können, wird der sog. Glucose-Assimilationskoeffizient k_G bestimmt, dessen Berechnung aus dem Abfall der Blutzuckerkonzentration mit der Zeit erstmals von AMATUZIO (2) und CONARD (3) vorgeschlagen worden ist.

Da relativ oft eine Schwierigkeit darin besteht, für die graphische Ermittlung der Halbwertszeit für den Konzentrationsabfall der Glucose eine Gerade auf semilogarithmischem Papier zu konstruieren, sollte untersucht werden, ob mit der Berechnung eines Quotienten Q_G , welcher dem nicht immer ganz linearen Blutzuckerabfall nach intravenöser Belastung Rechnung trägt (4), bessere Aussagen über die Glucosetoleranz gemacht werden können als durch den k_G -Wert. Der Quotient Q_G berechnet sich durch Division des Produktes des Ausgangsblutzuckers mit der gesamten Versuchsdauer (Abb. 2), geteilt durch die Summe der Produkte von Blutzuckerabnahme und Zeitintervall zwischen den Blutzuckerbestimmungen.

Bekanntlich hängen Glucosestoffwechsel und Fettsäurestoffwechsel eng miteinander zusammen. Werden daher im Anschluß an die intravenöse Glucosebelastung die nichtveresterten Fettsäuren bestimmt, so lassen sich aus deren Verhalten Schlüsse auf eine diabetische und nichtdiabetische Stoffwechsel-lage ziehen (5).

Mit der entsprechenden Berechnung eines Quotienten Q_{NFS} (Abb. 3) soll untersucht werden, ob die Geschwindigkeit der NFS-Abnahme ein Charakteristikum für die Glucosetoleranz ist.

Der Glucose-Assimilationskoeffizient k_G , der im allgemeinen zur Auswertung des intravenösen Glucosetoleranztestes herangezogen wird, charakterisiert nur die Geschwindigkeit der Blutzuckerabnahme.

In seine Berechnung gehen die Dosis der verabreichten Glucosemenge und das Gewicht des Patienten nur indirekt ein. DOST geht daher so vor, daß er zur Beurteilung der Glucosetoleranz die Stoffwechselgröße Transfer (T)

heranzieht. Der Transfer, ein von DOST eingeführter Begriff (6), entspricht derjenigen Menge eines Stoffes, die im Fließgleichgewicht je Zeiteinheit dem leicht austauschbaren Pool zufließt bzw. in gleicher Weise eliminiert wird. Seine Größe gibt also den metabolischen Durchfluß eines Stoffes an und stellt damit einen geeigneten Parameter zur Beurteilung der Toleranz für einen Stoff wie hier der Glucose dar.

Dre erwähnten mathematischen Verfahren zur Bewertung der Ergebnisse intravenöser Glucosebelastungen bezüglich des Verhaltens der Blutzucker- und NFS-Spiegel wurden in der vorliegenden Arbeit anhand der Daten (7) vorhergehender Untersuchungen zur Erfassung eines latenten Diabetes mellitus (5) erprobt und auf ihre Aussagefähigkeit hin getestet.

METHODEN

1. Intravenöse Glucosebelastung

Der Patient fastet über Nacht. Nachdem ihm zur Bestimmung des Nüchternblutzuckers Blut entnommen worden ist, wird 1 ml 50 %ige Glucoselösung pro kg Körpergewicht mit 0,9 %iger NaCl-Lösung dem Patienten durch eine V_{2A} -Nadel in eine Vene injiziert (Dauer 3 - 5 Min.). Nach 4 Min. wird erstmals Kapillarblut entnommen. Dann erfolgt bis etwa zur 64. Minute alle 10 Minuten eine Blutentnahme. Der Blutzucker wird enzymatisch, wie bei HOFMANN angegeben, bestimmt (7, 9).

2. Berechnung des k_G -Wertes

Um eine Beurteilung der Glucosetoleranz zu erhalten, wird nach intravenöser Glucosebelastung der Glucose-Assimilationskoeffizient k_G bestimmt. Die ermittelten Blutzuckerwerte (Ordinate) werden gegen die Zeit (Abszisse) auf semilogarithmischem Papier aufgetragen. Zu den abfallenden Werten konstruiert man eine Gerade und kann dann die Halbwertszeit (T) der injizierten Glucosemenge ablesen (Abb. 1). Der Glucose-Assimilationskoeffizient k_G läßt sich aus folgender Gleichung errechnen:

$$(Gl. 1) \quad C_{(t)} = C_{(0)} \cdot e^{-kt}$$

$C_{(t)}$ ist die Glucose in mg % zur beliebigen Zeit (t).

$C_{(0)}$ ist die Glucosekonzentration in mg % direkt nach der Injektion.

Setzt man in die Gleichung T als Halbwertszeit in Minuten ein und ist

$C_{(T)} = 1/2 C_{(0)}$, so gilt:

$$\begin{aligned} (Gl. 2) \quad 1/2 C_{(0)} &= C_{(0)} \cdot e^{-kT} \\ 1/2 &= e^{-kT} \\ -kT &= \ln 1/2 \\ k &= \frac{\ln 2}{T} = \frac{0,693}{T} \end{aligned}$$

Um die Glucoseelimination in % pro Minute zum Zeitpunkt der Halbwertszeit T zu erhalten, wird der k-Wert mit 100 multipliziert.

$$(Gl. 3) \quad k_G = \frac{69,3}{T} \quad \% \text{ pro Minute}$$

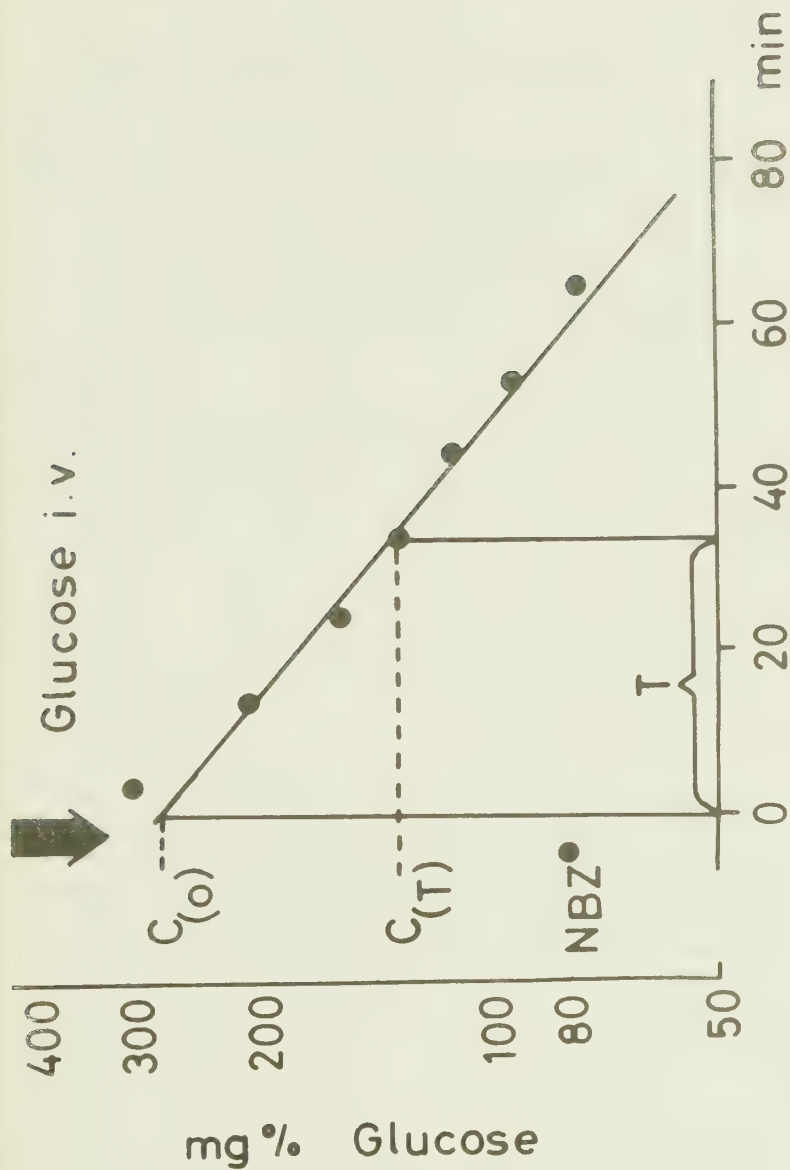


Abb. 1: Schematische Darstellung der graphischen Bestimmung der Halbwertszeit (T) der akut i. v. applizierten Glucose nach der Gleichung $C_{(t)} = C_{(0)} \cdot e^{-kt}$

3. Berechnung des Q_G -Wertes

Vergleiche hierzu Abb. 2.

In den Berechnungen wird ausgegangen von den Glucosewerten, die in den Untersuchungen von HOFMANN (7) nach der ersten intravenösen Glucosebelastung alle 10 Minuten bestimmt worden sind. Man trägt diese Werte gegen die Zeit auf lineares Papier auf, wobei nicht mit dem 4-Min.-Wert, sondern erst mit dem 14-Min.-Wert begonnen und dem 64-Min.-Wert geendet wird. Ca. 15 Minuten nach der ersten Glucoseinjektion ist die Glucose nach FAANCKSON (10) im schnell mischbaren Pool gleichmäßig verteilt, von der 15. Min. an gilt die Gleichung 1 (Seite 9) und beschreibt die "Glucose-assimilation". Wurde der 14-Min.-Wert oder ein anderer von den alle 10 Minuten untersuchten Werten einmal nicht bestimmt, so wird seine Größe aus der Kurve entnommen, die von HOFMANN (7) aus den übrigen ermittelten Werten gebildet wurde. - Aus dem 14-Min.-Wert und der Zeit 60 Minuten wird das Rechteck C konstruiert (Abb. 2). Die Summe A der Produkte Glucoseabnahme (mg %) und Zeit (10 Minuten) berechnet sich aus der Summe der Rechtecke I, II, III, IV.

Der Quotient $\frac{C}{A}$ ist der gesuchte Q_G -Wert.

4. Bestimmung der nicht veresterten Fettsäuren im Serum

Die Bestimmung der nicht veresterten Fettsäuren (NFS) wird nach folgender Methode durchgeführt (11, 7).

Nach der Blutentnahme in Eiswasserbad gestellten Blutproben werden unmittelbar nach Beendigung der Untersuchung 20 Minuten lang bei 3000 U/Min. zentrifugiert. Von jeder Probe werden 2 ml des überstehenden Serums abgemessen, in einem Erlenmeyerkolben mit 10 ml einer Extraktionslösung, die aus 80 Teilen Isopropanol, aus 10 Teilen n-Heptan und 1 Teil 1 N HCl besteht, vermischt und etwa 10 Minuten geschüttelt. Gleich-
zeitig werden ein Leerwert und ein Standard angesetzt. Der Leerwert enthält statt 2 ml Serum 2 ml H_2O , der Standard statt Serum 2 ml Q und statt 1 ml n-Heptan 1 ml einer Standardlösung. Diese Standardlösung, in der 50 mg Palmitinsäure in 1000 ml n-Heptan gelöst sind, enthält somit 50 μ g Val Fettsäure pro L. Man schüttelt den Inhalt des Erlenmeyerkolbens in Reagenzglasern um, pipettiert von der oberen Phase zweimal 3 ml ab und versetzt mit je 1 ml Indikatorlösung, die aus 1 Teil 0,1 % wässriger Thymolblaulösung und 9 Teilen absolutem Alkohol besteht und bei der der pH-Wert durch

Zugabe von 0,01% N-NaOH bis über den Umschlag gebracht und anschließend mit 0,1 Teil 0,01% N-H₂SO₄ eingestellt wird. - Da der zu titrierende Extrakt und die Indikatorlösung sich in den Spitzgläsern nicht vermischen, leitet man Stickstoff durch die Lösungen und titriert gleichzeitig mit 0,01% N-NaOH bis gegen den Farbumschlag von Gelb nach Farblos.

Bei der Berechnung wird der NaOH-Verbrauch des Leerwertes jeweils von dem ermittelten NaOH-Verbrauch der Probe und des Standards subtrahiert.

Die NFS-Konzentration wird nach folgender Formel berechnet:

$$\frac{525 \mu \text{ Val} \cdot \text{NaOH-Verbrauch der Probe minus Leerwert}}{\text{NaOH-Verbrauch des Standards minus Leerwert}} = \mu \text{ Val NFS/L Serum}$$

5. Berechnung des Quotienten Q_{NFS}

Mit der Berechnung von Q_{NFS} sollte untersucht werden, ob diese Größe im Zusammenhang mit dem entsprechenden k_G -Wert zur Beurteilung der Glucosetoleranz herangezogen werden kann (Abb. 2). Wir benutzten die NFS-Werte, die nach intravenöser Glucosebelastung alle 10 Minuten bis zur 24. Minute in den Untersuchungen von HOFMANN (7) bestimmt worden sind.

Ähnlich wie bei der Berechnung des Quotienten Q_G werden auch hier wieder diese Werte, begonnen mit dem 14-Minuten-Wert, gegen die Zeit doppelt linear aufgetragen.

C läßt sich errechnen aus dem Wert der nichtveresterten Fettsäuren zum Zeitpunkt 14 Minuten in $\mu \text{ Val pro ml}$ multipliziert mit 70 und nicht wie oben mit 50 Minuten, da erst im Ablauf von 24 Min. das Verhalten der nichtveresterten Fettsäuren in Bezug auf eine diabetische oder nichtdiabetische Stoffwechsellaage beurteilt werden kann (7). Die Summe der Produkte der Abnahme der NFS und der Zeit (10 Min.) berechnet sich als die Summe der Rechtecke I - VI (Abb. 3).

Q_{NFS} ist der Quotient $\frac{C}{A}$.

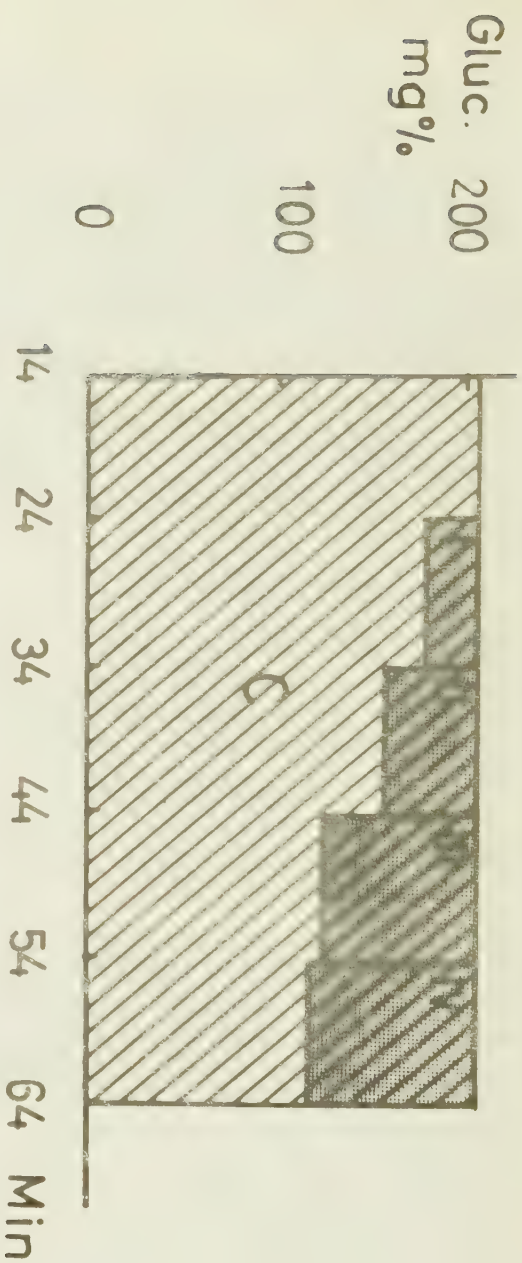


Abb. 2: Graphische Darstellung der Berechnung des $\bar{A}$ -Wertes

$$C = 14 \text{ Minuten-Wert} \cdot 50$$

$$A = I + II + III + IV$$

$$I = (14 \text{ Minuten-Wert} - 24 \text{ Minuten-Wert}) \cdot 10 \text{ Min.}$$

$$II = (14 \text{ Minuten-Wert} - 34 \text{ Minuten-Wert}) \cdot 10 \text{ Min.}$$

$$III = (14 \text{ Minuten-Wert} - 44 \text{ Minuten-Wert}) \cdot 10 \text{ Min.}$$

$$IV = (14 \text{ Minuten-Wert} - 54 \text{ Minuten-Wert}) \cdot 10 \text{ Min.}$$

$$Q_G = \frac{C}{\bar{A}}$$

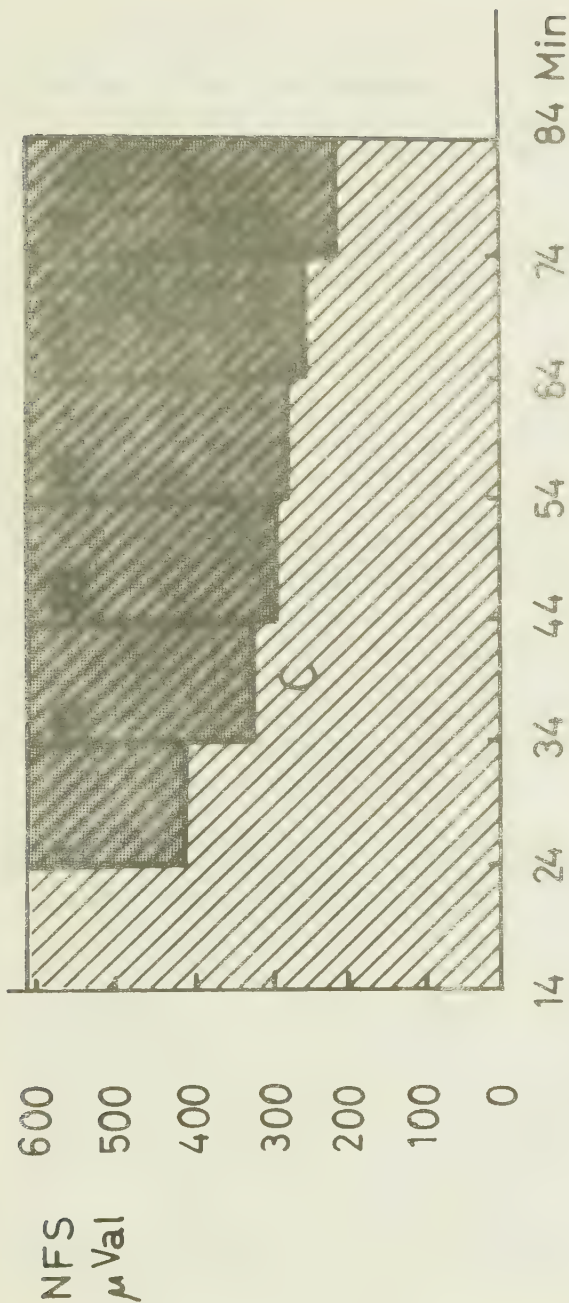


Abb. 3: Graphische Darstellung der Berechnung des Quotienten Q_{NFS}

$$C = 14 \text{ Minuten-Wert} \cdot 70$$

$$A = I + II + III + IV + V + VI$$

$$I = (14 \text{ Minuten-Wert} - 24 \text{ Minuten-Wert}) \cdot 10 \text{ Min.}$$

$$III = (14 \text{ Minuten-Wert} - 44 \text{ Minuten-Wert}) \cdot 10 \text{ Min.}$$

$$V = (14 \text{ Minuten-Wert} - 64 \text{ Minuten-Wert}) \cdot 10 \text{ Min.}$$

$$II = (14 \text{ Minuten-Wert} - 34 \text{ Minuten-Wert}) \cdot 10 \text{ Min.}$$

$$IV = (14 \text{ Minuten-Wert} - 54 \text{ Minuten-Wert}) \cdot 10 \text{ Min.}$$

$$VI = (14 \text{ Minuten-Wert} - 74 \text{ Minuten-Wert}) \cdot 10 \text{ Min.}$$

$$Q_{NFS} = \frac{C}{A}$$

6. Glucose-Transfer

Unter "Transfer" versteht man in der Stoffwechselkinetik nach DOST und GLADTKE (6) diejenige Menge eines im steady state (Fließgleichgewicht) befindlichen Metaboliten, die in einer bestimmten Zeit das untersuchte offene System durchströmt. Auf den Gesamtorganismus übertragen und auf das Blut als wichtigstes Transportorgan bezogen, wurde "Transfer" sinnentsprechend diejenige Menge eines im Blut umlaufenden Metaboliten darstellen, die während bestehenden Fließgleichgewichtes in das Blut übertritt und dasselbe wieder verläßt.

Der Transfer läßt sich auf zwei verschiedene Arten bestimmen:

- a) die von v. HEVESY (12) gefundene und seitdem durchgeführte Methode geht davon aus, daß zur Ermittlung des Transfers von Metaboliten deren radioaktiv markierte Stellvertreter benutzt werden. Dieser radioaktiv markierte Stoff wird dem Blut zugeführt, und es läßt sich dann, nachdem die Halbwertszeit des betreffenden Metaboliten und die Größe des Pools mit biochemischen Methoden bestimmt worden sind, nach der Gleichung

$$T = \frac{\ln 2}{t_{\text{halb}}} \cdot \text{Pool}$$

der Transfer (T) des nicht markierten (inaktiven) Stoffes in den gewählten Gewichtseinheiten und für die gewählte Zeiteinheit ermitteln.

- b) DOST konnte anhand seiner Versuche (13, 19) nachweisen, daß es auch ohne Einführung radioaktiv markierter Stoffe möglich ist, den Transfer eines Metaboliten zu bestimmen. Die hierfür gefundene Gleichung lautet:

$$T = \frac{D \cdot k \cdot c^*}{c_0 - c^*}$$

Um zu dieser Gleichung zu gelangen, muß von der von DOST (13) früher aufgestellten Beziehung

$$t' = \frac{c_0 - c^*}{k \cdot c^*}$$

ausgegangen werden, die sich wie folgt ableiten läßt:

Wird das vorbestehende Fließgleichgewicht eines Metaboliten durch intravenöse Belastung desselben Stoffes gestört, so resultiert ein Kurvenverlauf,

wie in Abb. 4 a zeigt. Das Flächenintegral dieser Kurve kann nach DOST (6) durch das Rechteck mit der Fläche $F_1 = \frac{c_0 - c^*}{k}$ dargestellt werden (Abb. 4a). c^* ist die Konzentration im Fließgleichgewicht (Nüchternwert), c_0 die Anfangskonzentration nach intravenöser Gabe und k die Eliminationskonstante für den Glucoseexzeß (k_{GE}), der sich durch Subtraktion der Nüchternwerte von den gemessenen Blutzuckerwerten berechnen läßt. Die absolute Menge des betrachteten Stoffes, die im Fließgleichgewicht tatsächlich durch das Blut transportiert wird, ist durch die Fläche $F_2 = c^* \cdot t'$ gegeben, die den gleichen Inhalt wie F_1 aufweist. Vergleiche hierzu Abb. 4a. Aus dem Ansatz

$$c^* \cdot t' = \frac{c_0 - c^*}{k}$$

ergibt sich

$$t' = \frac{c_0 - c^*}{k \cdot c^*}$$

wobei t' diejenige Zeitspanne darstellt, in der die gleiche Menge an endogenem Metaboliten auf dem Weg über das Blut transportiert wird, wie sie der zur Belastung verwendeten Dosis (exogener Metabolit) entspricht. Der Transfer über das Blut wird aus den Produkten aus Konzentration und Zeit ermittelt (Flächenvergleich). Der Transfer der Dosis D ist durch Fläche F_1 und der Transfer in Bezug auf das Fließgleichgewicht durch die Fläche F_2 gegeben, $F_1 = F_2$ (nach DOST).

Die Ableitung für den Quotienten $\frac{1}{k}$ wurde früher von DOST (14) gegeben. Es wird dabei die Frage nach der mittleren Aufenthaltsdauer sämtlicher bis zum Zeitpunkt Null im Fließgleichgewicht befindlich gewesener Moleküle eines Metaboliten innerhalb des Transportorganes, hier des Blutes, aufgestellt. Es handelt sich dabei um diejenige Zeitspanne, die unter der Annahme vergehe, daß nach angenommenem Sistieren des Einstromes die Konzentration c^* fortbestünde, um in jenem Augenblick abzustürzen, welcher eben diese mittlere Aufenthaltsdauer begrenzt. Wie die erläuternde Abb. 4b zeigt, müßte die Fläche desjenigen Rechtecks ermittelt werden, dessen Höhe $= c^*$ und dessen Fläche derjenigen gleicht, die die Eliminationskurve mit dem Achsenkreuz bildet. Die Fläche ist durch das Integral der Funktion

$$C = C^+ \cdot e^{-kt} \text{ zwischen den Grenzen } 0 \text{ und } \infty \text{ gegeben. Die Auflösung ergibt } F = \frac{c^*}{k} .$$

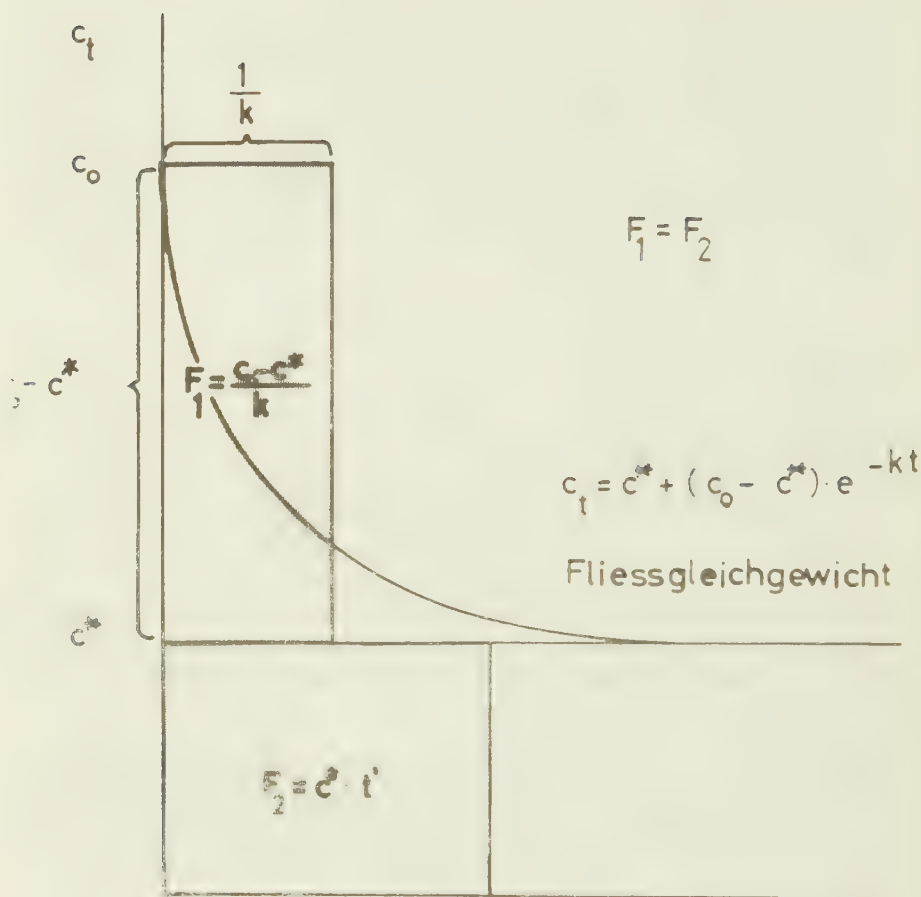


Abb. 4a: Wiedereinstellung der Konzentration c^* des vorbestehenden Fließgleichgewichtes, gleich dem Nüchternspiegel der Glucose, nach zusätzlicher Belastung mit einer Dosis (D) Glucose.

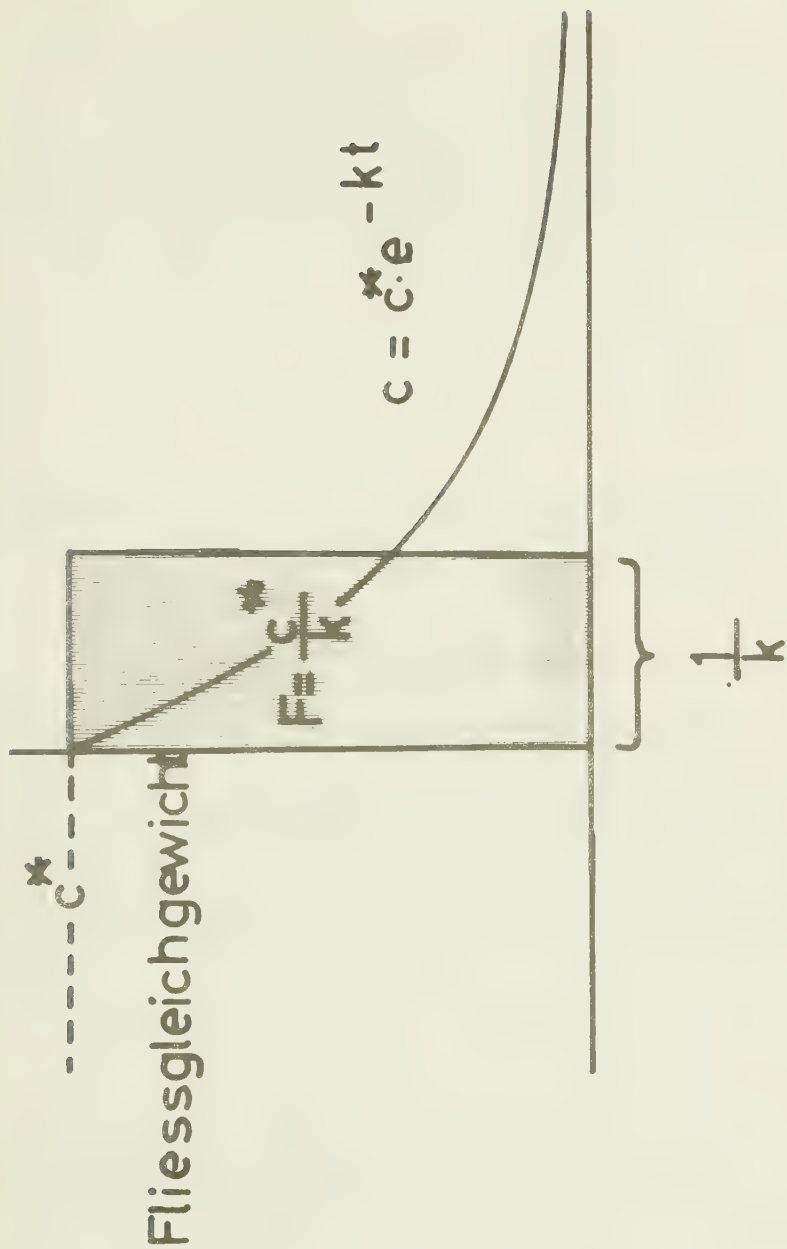


Abb. 4 b:

Umsatzzeit

$$\begin{aligned}
 F &= \int_0^{\infty} c^* \cdot e^{-kt} dt \\
 F &= c^* \int_0^{\infty} e^{-kt} dt \\
 F &= c^* \left[\frac{1}{-k} e^{-kt} \right]_0^{\infty} \\
 F &= -\frac{c^*}{k} \left[e^{-\infty} - e^{-0} \right] \\
 F &= \frac{c^*}{k} \\
 &=====
 \end{aligned}$$

$\frac{1}{k}$ stellt somit die mittlere Aufenthaltsdauer der jeweils im Fließgleichgewicht befindlichen Moleküle des untersuchten Metaboliten im Blut dar. Der Quotient $\frac{1}{k}$ wird auch mit "Umsatzzeit" bezeichnet.

7. Berechnung des Transfer für Glucose

Die von HOFMANN (7) ermittelten Glucosewerte minus Nuchternblutzucker ($c_t - c^*$) werden auf semilogarithmischem Papier gegen die Zeit aufgetragen und durch eine Gerade verbunden. Dort, wo die verlängerte Gerade die Ordinate $t = 0$ schneidet, ist die fiktive Anfangskonzentration $c_0 - c^*$ ermittelt. c^* ist durch den bestimmten Nuchternblutzucker gegeben. Die Eliminationskonstante k wird aus der Eliminationshalbwertszeit errechnet. Die Dosis zur Belastung beträgt 1 ml 50 %ige Glucoselösung pro kg Körpergewicht. Für die Berechnung des Transfer für Glucose, bezogen auf 60 Minuten, gilt

$$T = \frac{D \cdot 60 \cdot c^* \cdot k}{c_0 - c^*}$$

Der Transfer ist in den Dimensionen mg / 60 Minuten oder g/h angegeben.

Wie aus der Berechnung des Glucose-Transfer zu ersehen ist, charakterisiert auch DOST die Glucoseelimination nach intravenöser Belastung mit der Gleichung

$$c_t = c^* + (c_0 - c^*) \cdot e^{-kt}$$

entsprechend einiger anderer Autoren (2, 3, 8, 20), die nur anstelle des Nüchternblutzuckers c^* die Equilibrium-Glucose c_{eq} anführen, die aber praktisch gleich dem Nüchternblutzucker ist. Untersuchungen von SCRIBA und SCHWARZ (15) haben aber allerdings gezeigt, daß die graphische Bestimmung des Assimilationskoeffizienten für Glucose k_G mit geringerer subjektiv bedingter Streuung versehen ist als die Bestimmung des Assimilationskoeffizienten für den Glucoseexzeß k_{GE} .

ERGEBNISSE

1.) Beurteilung der graphisch-rechnerischen Ermittlung des k_G -Wertes

Die Untersuchungen über den Glucose-Assimilationskoeffizienten die in der Dissertation von HOFMANN (7) durchgeführt wurden haben ein kontinuierliches Spektrum von k_G -Werten vom normalen bis zum diabetischen Bereich ergeben. Da keine scharfe Grenze zwischen diesen beiden Bereichen gezogen werden konnte, wurde der Bereich von k_G 1,0 - 1,2 zum sog. Zwischenbereich gemacht. In diesem Bereich ist also keine Zuordnung zur diabetischen oder nichtdiabetischen Stoffwechsellaage möglich.

Für die Beurteilung der k_G -Werte wurde im einzelnen folgendes gefunden.

k_G -Werte über 2,2: erhöht

k_G -Werte von 1,2 - 2,2: normal

k_G -Werte von 1,0 - 1,2: Zwischenbereich

k_G -Werte unter 1,0: diabetische Stoffwechsellaage
(ohne Glucosurie = latent)
(mit Glucosurie = manifest)

Aus einem normal verteilten Kollektiv von 24 nichtdiabetischen Patienten wurde ein Normalbereich für k_G -Werte von 1,04 bis 2,16 (Extremwerte 1,12 und 2,77) ermittelt. Errechnet man von dieser Patientengruppe für die alle 10 Minuten bis zur 84. Minute bestimmten Glucosewerte den Mittelwert mit doppelter Standardabweichung nach oben und trägt diese Ergebnisse gegen die auf der Abszisse angegebenen Zeitpunkte auf, so lassen sich daraus zwei Geraden konstruieren. Die Mittelwertskurve zeigt den fast ideal linearen Rückgang der Glucosekonzentration nach intravenöser Glucosebelastung gemäß der Gleichung $C(t) = C(0) \cdot e^{-kt}$ bei nicht diabetischen Patienten (Tab. 1, Abbs. 5).

Für praktische Zwecke erscheint die graphische Konstruktion einer Geraden zu den Blutzuckerwerten von der 14. zur 64. Minute $t = 14$ bis zum Erreichen des Nüchternblutzuckers ausreichend genau der Wirklichkeit zu entsprechen. Die subjektive Variation bei diesem Verfahren wurde früher bestimmt (16).

Tab. 1: Werte und Mittelwerte mit doppelter Standardabweichung nach oben nach i. v. Glucosebelastung für ein Normalkollektiv von 24 nichtdiabetischen Patienten

Pat.	k_G	Gluc. mg % 4'	Gluc. mg % 14'	Gluc. mg % 24'	Gluc. mg % 34'	Gluc. mg % 44'	Gluc. mg % 54'	Gluc. mg % 64'	Gluc. mg % 74'	Gluc. mg % 84'
Qu. N.	2,77	310	240	180	125	98	-	73	-	73
Ho. E.	1,69	316	245	205	171	150	117	98	-	77
An. F.	1,98	214	175	147	119	96	-	84	-	74
Ne. J.	1,57	267	222	175	154	135	-	106	-	94
Mü. K.	1,12	251	236	195	161	156	-	127	-	111
Ka. K.	2,24	254	192	155	130	97	-	76	-	70
Ce. M.	1,65	260	179	138	129	99	-	91	-	79
Fa. R.	2,04	214	195	122	115	102	-	85	-	80
Po. F.	1,39	276	216	186	162	147	-	108	-	89
Bö. G.	2,77	245	187	129	95	-	65	58	-	60
Ri. M.	1,78	-	270	230	185	130	-	110	-	83
Ge. R.	1,61	278	252	186	150	139	-	98	-	80
Se. J.	1,78	352	292	264	235	204	-	167	-	84
Vi. W.	2,66	276	214	162	122	96	-	75	-	77
Sta. S.	1,39	255	225	208	171	151	-	117	-	89
Mi. G.	1,93	236	196	162	135	110	-	76	-	64
Pa. G.	1,51	269	224	194	161	136	-	101	-	80
Br. F.	1,54	295	238	192	164	145	-	112	-	-
Ha. G.	1,31	258	240	176	158	147	-	105	-	-
La. E.	1,33	233	209	187	149	127	113	110	-	-
La. H.	1,18	294	233	216	190	177	-	178	-	-
Le. J.	1,26	317	275	240	217	190	163	142	-	-
Ma. A.	1,61	342	257	212	171	151	130	119	-	-
Er. J.	1,78	285	209	205	180	160	130	105	-	-

Mittelwert $\bar{x}$: 273,78 225,87 186,08 156,20 136,65 119,66 105,04 - 80,23
einf. Standard-

Abw. σ : 31,96 29,96 33,81 31,73 22,18 29,24 27,71 - 11,35

$\bar{x} + 2\sigma$: 337,70 285,79 253,70 219,66 181,01 178,14 160,46 - 102,93

log Gluc:
mg%

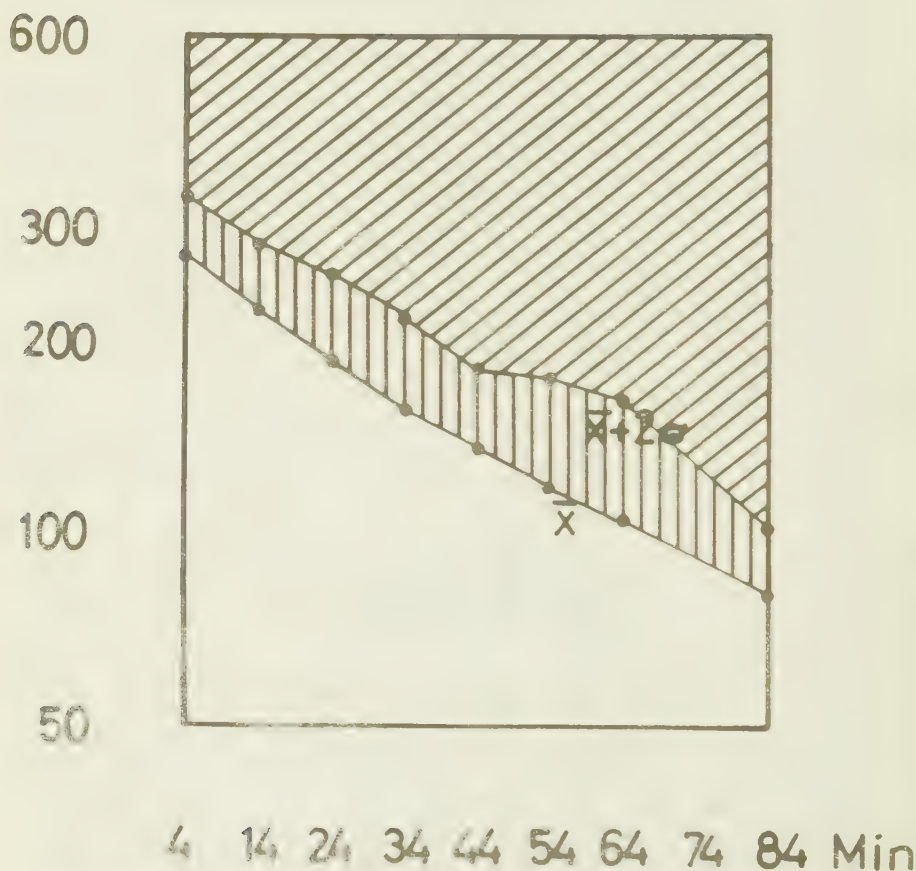


Abb. 5: Fast ideal linearer Rückgang der Glucosekonzentration gemäß der Gleichung $C_t = C_0 \cdot e^{-k_G t}$ nach i.v. Glucosebelastung dargestellt durch die Mittelwerte und die doppelte Standardabweichung nach oben.

Von einem Normalkollektiv von 24 nicht-diabetischen Patienten mit k_G -Werten von 1,12 bis 2,77 wurden die Mittelwerte mit doppelter Standardabweichung nach oben ($\bar{x} + 2\sigma$) der alle 10 Minuten von der 4. bis zur 84. Minute bestimmten Glucosewerte errechnet und miteinander verbunden.

2.) Ergebnisse der Q_G -Berechnung

Von 83 Patienten, die in den Untersuchungen von HOFMANN (7) entweder einfachen oder doppelten i. v. Glucosebelastungen unterzogen worden waren, wurde wie unter Methoden beschrieben, der Q_G -Wert bestimmt (Tab. 2). Die Ergebnisse zeigen wie die k_G -Werte ein kontinuierliches Spektrum von hohen zu niederen Q_G -Werten (Q_G 10,1 - 2,2). Um die Q_G -Werte deuten zu können (Abb. 6a), wurden sie (Abszisse) gegen die errechneten zugehörigen k_G -Werte (Ordinate) in einem linearen Koordinatensystem aufgezeichnet. Die Q_G -Werte zeigten das Bild einer Exponentialfunktion.

Bei Patienten mit k_G -Werten über 1,2, die also keine diabetische Stoffwechsellage hatten, fanden wir Q_G -Werte, die von 2,2 bis etwa 5,6 reichten.

Bei Patienten, deren k_G -Werte unter 1,0 lagen, also latenten oder manifesten Diabetikern, fanden wir Q_G -Werte von 4,8 bis etwa 10,0. Im Zwischenbereich der k_G -Werte (1,0 - 1,2), in dem eine Zuordnung zur diabetischen oder nichtdiabetischen Seite nach dem k_G -Wert allein nicht möglich war, erstreckten sich die Q_G -Werte von 3,3 bis etwa 6,1. Die ganz erheblichen Überlappungen bei diesem Verfahren lassen es als weniger geeignet als die graphisch-rechnerischen Ermittlungen der sog. Assimilations-Koeffizienten erscheinen.

Um zu untersuchen, in welchem Abhängigkeitsverhältnis die errechneten Q_G -Werte zum Glucose-Assimilations-Koeffizienten k_G stehen, wurde für Abb. 6 b (semilogarithmische Darstellung der k_G - und Q_G -Werte) der Korrelationskoeffizient nach der Formel

$$r = \frac{\sum(x_i \cdot y_i - \bar{x} \bar{y})}{\sqrt{[\sum(x_i - \bar{x})^2][\sum(y_i - \bar{y})^2]}}$$

berechnet.

x, y = Einzelwert

$\bar{x}, \bar{y}$ = Mittelwert der linearisierten k_G -Werte und der Q_G -Werte

Beurteilung: Die r -Werte liegen bekanntlich zwischen - 1 und + 1.

Wenn $- 0,5 > r > + 0,5$ gilt, besteht eine Korrelation.

Wie das Ergebnis $r = - 0,826$ zeigt, sind die beiden Größen Q_G und k_G voneinander abhängig.

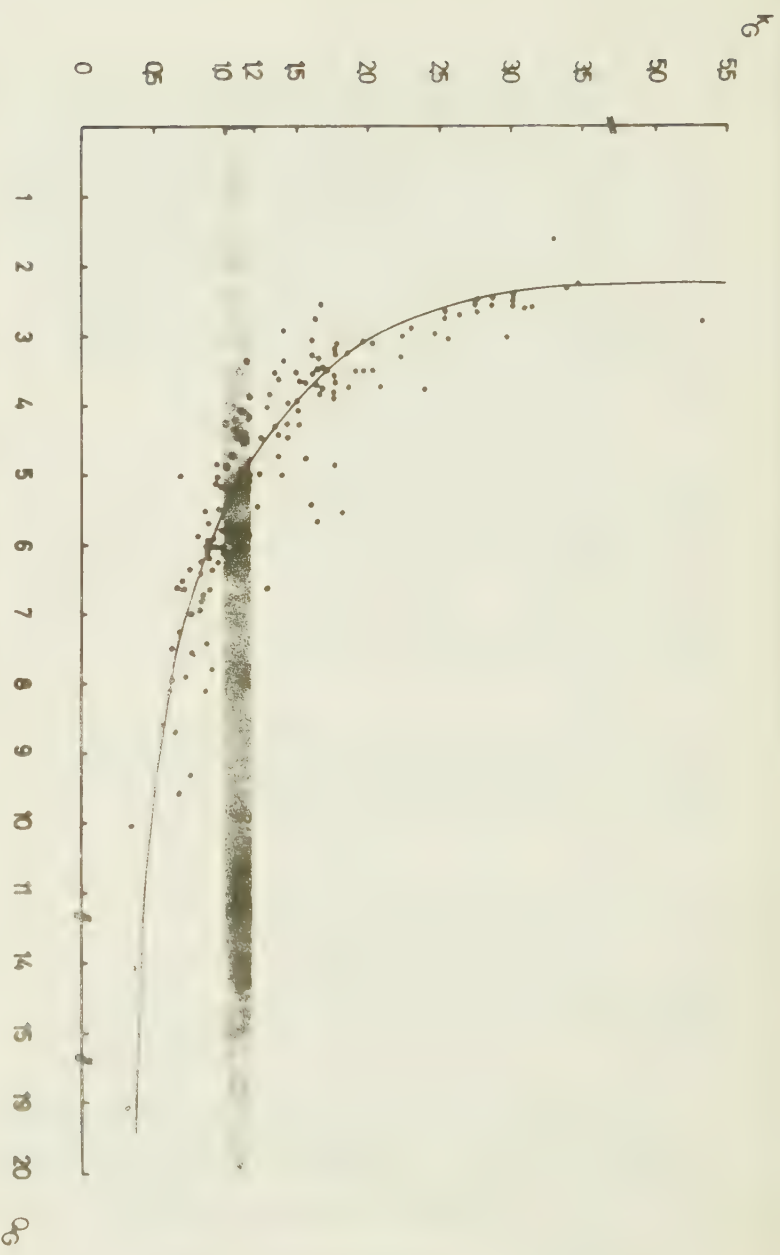


Abb. 6a:

Verhalten der Q_G -Werte zu den k_G -Werten

Die erhaltenen Q_G -Werte werden gegen die entsprechenden k_G -Werte linear aufgetragen, wodurch das Bild einer Exponentialfunktion entsteht.

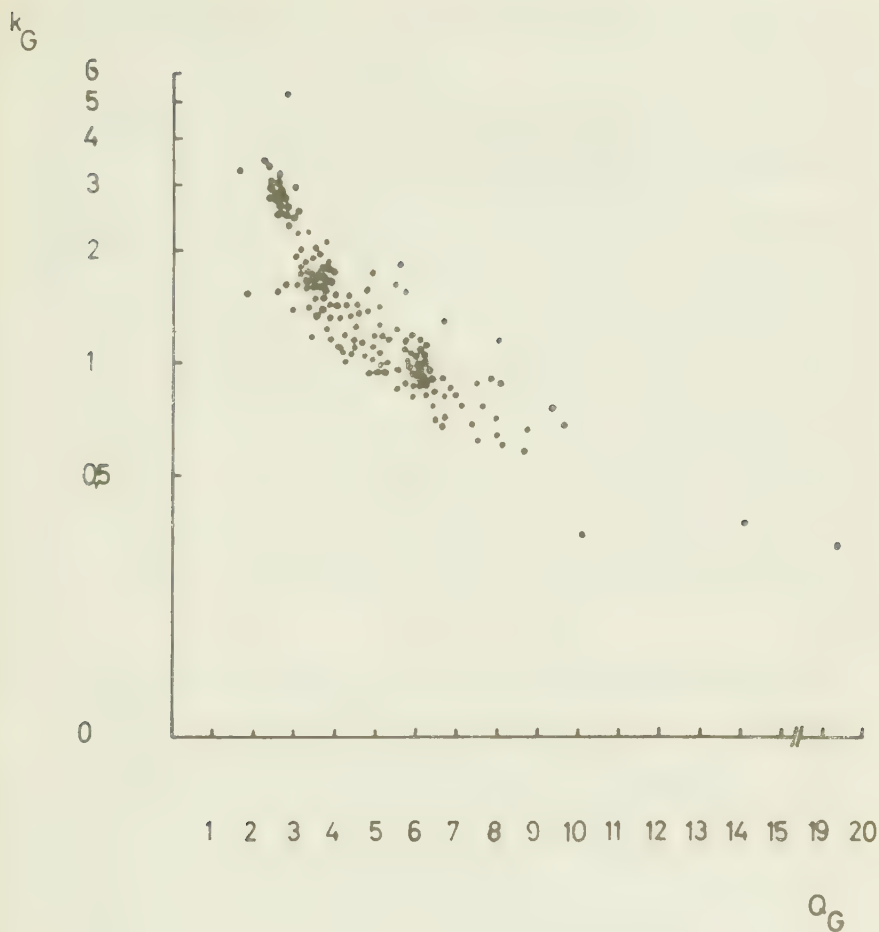


Abb. 6 b: Verhalten der Q_G -Werte zu den k_G -Werten

Abb. 6 b zeigt annähernd eine Gerade, die entsteht, wenn die Q_G -Werte auf semilogarithmischem Papier gegen die entsprechenden k_G -Werte aufgetragen werden. Eine Korrelation ist erkennbar; Berechnung siehe Text.

3.) Verhalten der nichtveresterten Fettsäuren nach intravenöser Glucose-belastung

Die Untersuchungen von SCRIBA, SCHWARZ und HOFMANN über das Verhalten der nichtveresterten Fettsäuren (NFS) nach i. v. Glucosebelastung haben zu folgender Einteilung geführt (5):

Das Verhalten der NFS wird als normal bezeichnet, wenn ein Wiederanstieg der nichtveresterten Fettsäuren spätestens 64 Minuten nach der i. v. Glucoseinjektion erfolgt. Bei diesen Personen lagen die k_G -Werte fast immer über 1,2. Als indifferentes Verhalten der NFS wurde das Gleichbleiben der Konzentration der NFS zwischen der 64. und 84. Minute bezeichnet. Wurde ein kontinuierlicher Abfall der NFS bis zur 84. Minute gefunden, so wurde von einem diabetischen Verhalten gesprochen. Diese Patienten wiesen auch "diabetische" k_G -Werte, d. h. k_G -Werte unter 1,0 auf. Wurde von den Patienten, deren k_G -Werte im sog. Zwischenbereich (k_G 1,0 bis 1,2) lagen und die somit nach der Glucosetoleranz weder einer diabetischen noch einer nichtdiabetischen Stoffwechseltage zugeordnet werden konnten, das Verhalten der NFS untersucht, so war eine Differenzierung zwischen diabetisch und nichtdiabetisch zum Teil möglich.

Bei einer Gruppe von 53 Patienten, bei denen im Anschluß an die erste intravenöse Glucosebelastung das Verhalten der NFS untersucht worden war, wurde wie unter Methoden beschrieben der Quotient Q_{NFS} berechnet, um zu sehen, ob die Geschwindigkeit der NFS-Abnahme für die Glucosetoleranz charakteristisch sei. Es ergaben sich dabei Q_{NFS} -Werte, die von 0,6 bis 3,3 reichten (Tab. 2). Trägt man die ermittelten Q_{NFS} -Werte (Abszisse) gegen die entsprechenden k_G -Werte (Ordinate) linear auf, so entsteht ein verwirrendes Bild, wie es Abb. 7a und b zeigen. Die Abbildung läßt erkennen, daß der Quotient Q_{NFS} keine Aussage über das diabetische und nichtdiabetische Verhalten der nichtveresterten Fettsäuren erlaubt und daß keine Korrelation zu dem k_G -Wert besteht.

Wird nun nicht der Quotient Q_{NFS} , sondern die Summe A der Produkte von Zeit und Abnahme der nichtveresterten Fettsäuren, welche sich, wie in Abb. 3 gezeigt, errechnen läßt, zum k_G Wert in Beziehung gesetzt, so ist aus Abb. 8a und b zu ersichen, daß auch diese Größe nicht zur Beurteilung der Glucosetoleranz herangezogen werden kann. Es findet sich also die Tatsache bestätigt, daß Geschwindigkeit und Ausmaß des NFS-Schwundes nach i. v. Glucosebelastung für Diabetiker und Nichtdiabetiker weit überlappen.

Bei derselben Patientengruppe wurde auch der "Fettsäure-Assimilationskoeffizient" k_{NFS} auf entsprechende Weise wie der Glucose-Assimilationskoeffizient k_G ermittelt. Die erhebliche Überlappung, die resultiert, wenn die k_{NFS} -Werte gegen die entsprechenden k_G -Werte aufgetragen werden (Abb. 9a und b), läßt ebenfalls deutlich erkennen, daß die Steilheit des Abfalls der nichtveresterten Fettsäuren für ein diabetisches, nichtdiabetisches und indifferentes Verhalten nicht charakteristisch ist.

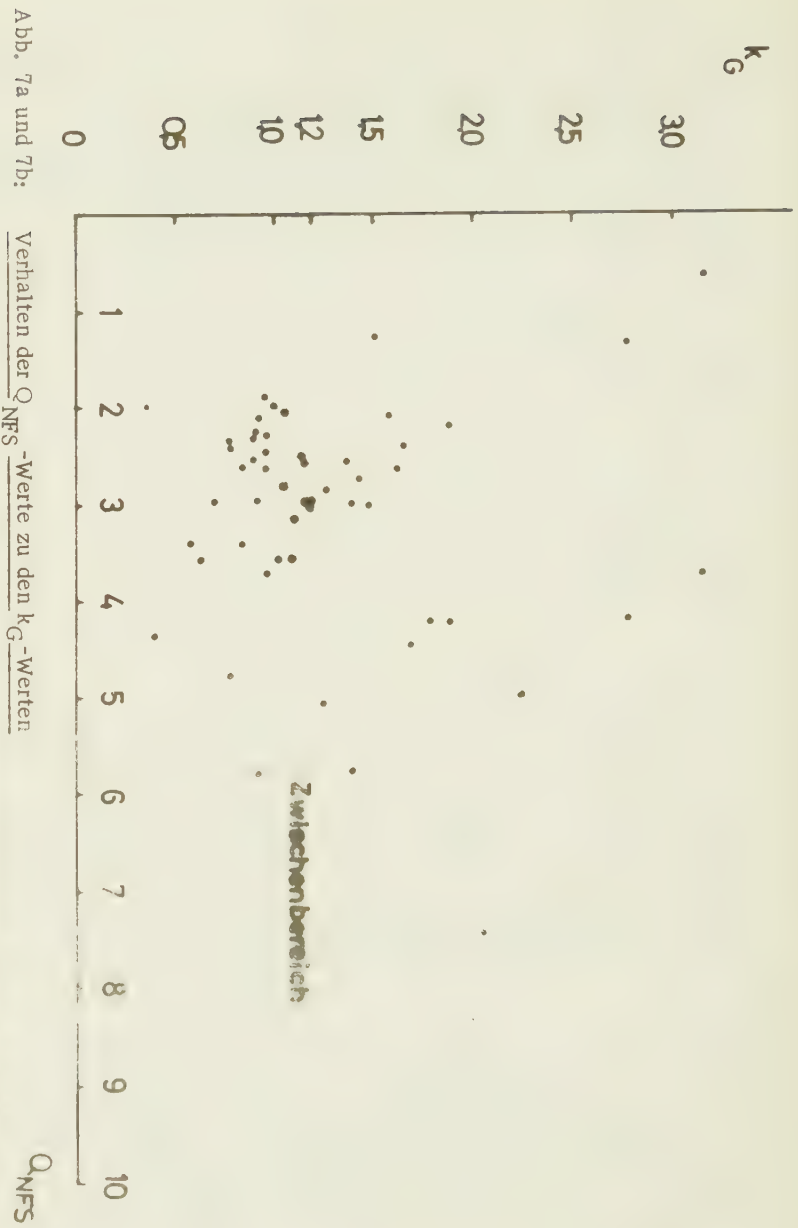


Abb. 7a und 7b:

Die errechneten Q_{NFS} -Werte werden gegen die entsprechenden k_G -Werte in Abb. 7a linear und in Abb. 7b semilogarithmisch aufgetragen. Die Abbildungen lassen keine Korrelation zwischen diesen beiden Größen erkennen.

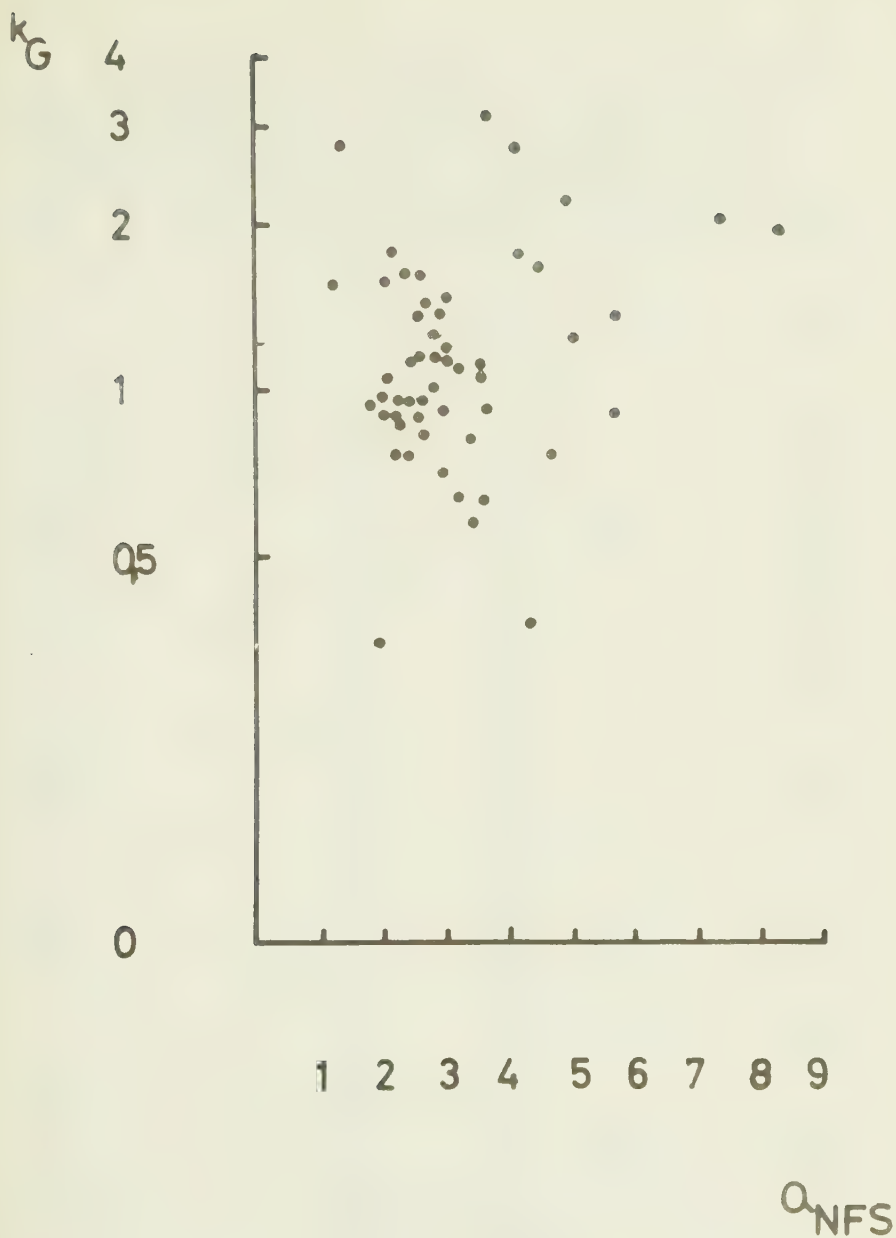


Abb. 7b

Tab. 2: k_G -, Q_G -, Q_{NFS} - und A-Werte der untersuchten Patienten

Die Tabelle gibt eine Übersicht über alle untersuchten Patienten. Das Verhalten der NFS wurde nicht bei allen Glucosebelastungen bestimmt, sondern nur bei doppelter i. v. Glucosebelastung (5). Manche Patienten wurden mehrfach intravenös mit Glucose belastet, und zwar nur unter und nach Prednisolontherapie (16).

Patient	k_C	Q_G	Q_{NFS}	A
Pe. J.	1,36	3,56	2,56	21 470
Pi. A.	0,96	5,07	2,61	15 670
Ga. G.	0,92	6,35	2,08	30 280
Bü. R.	1,15	6,07	2,54	39 384
Eh. L.	3,15	2,57	3,68	
He. J.	1,05	6,12	2,05	14 240
Ge. F.	0,91	7,79	2,97	13 770
Re. J.	0,58	8,61	3,42	13 388
Hä. K.	3,01	2,59		
	1,24	3,75	5,04	6 920
Go. H.	0,89	5,98	2,50	18 980
Ba. W.	1,47	3,81	3,02	12 280
Qu. N.	0,89	6,12		
	2,77	2,54	1,32	1 637
	3,47	2,23		
	2,56	2,65		
Ho. E.	1,69	3,76	4,44	4 882
	1,61	5,42		
	2,89	2,54		
Ma. A.	1,61	3,53		
	1,51	4,26		
	0,84	6,75		
Br. W.	0,77	7,01		
	2,99	2,99		
	1,19	4,16		
	1,69	3,45		
	2,24	3,00		
Ko. T.	1,19	5,10	2,96	7 870
	1,00	6,11		
32	0,88	8,09		

Patient	k_G	Q_G	Q_{NFS}	A
Mi. F.	0,91	6,05	5,79	3 400
	0,69	7,35		
	0,72	7,91		
Ma. J.	1,12	4,42		
	1,16	7,98		
	2,04	3,49		
Er. J.	1,78	3,62		
	1,78	3,16		
	1,33	3,84		
Pa. G.	1,02	4,22	2,89	2 980
Si. F.	0,96	6,03	2,27	18 650
To. A.	0,99	5,17	1,98	18 750
	0,93	5,92		
	1,06	4,72		
	1,01	5,22		
Le. J.	1,26	5,01		
	1,08	4,32		
	0,96	6,26		
Bl. M.	1,14	5,71		
	0,69	6,63		
	1,41	5,01		
	1,10	5,76		
Ho. R.	0,83	6,96	2,65	11 581
Ză. M.	5,34	2,76		
	1,05	5,96		
	0,95	4,84	3,13	11 389
Hu. J.	1,10	6,05		
Re. G.	2,57	3,00		
Be. R.	1,17	5,22	2,99	17 218
Bo. P.	0,91	6,62	3,71	8 773
An. F.	1,98	3,50	8,30	1 450
Wo. R.	3,40	2,31		
	2,54	2,74		
Br. F.	1,54	3,67		
	1,19	3,89		
	1,61	2,74		

Patient	k_G	Q_G	Q_{NFS}	A
Schr. E.	2,10	3,73		
	1,73	3,62		
Dö. H.	1,06	5,86		
	0,98	5,80		
	3,02	2,45		
	0,89	7,43		
Re. F.	1,17	3,36	2,96	19 130
Ba. L.	0,77	6,37	4,74	9 748
De. A.	1,14	4,44	2,50	19 760
Ed. F.	1,87	3,24		
	2,66	2,69		
He. M.	0,65	8,66		
	1,19	5,04		
	1,87	3,75		
	1,36	4,30		
Pr. J.	1,65	3,35		
	1,58	2,55		
Ke. L.	1,08	4,23	3,54	14 010
Sch. K.	0,89	6,12	2,30	37 220
Ha. G.	1,31	6,66		
	1,78	3,86		
	1,78	3,20		
	1,57	5,65		
Ge. P.	0,95	5,15	1,87	45 520
Hö. A.	0,64	7,96	3,16	20 114
Kn. F.	0,96	5,47	2,43	19 893
	0,84	6,44		
	1,41	2,92		
St. F.	0,70	6,55	2,96	23 150
Schu. J.	0,77	9,30	2,39	33 010
Ne. J.	1,57	3,65	2,06	6 600
Le. J.	0,35	10,10	1,97	44 360
Is. E.	0,38	14,02	4,34	10 549
Ca. M.	0,90	6,17	2,25	25 120
Mü. K.	1,12	4,11	3,56	5 260

Patient	k_G	Q_G	Q_{NFS}	A
Ka. K.	2,24	3,27	4,95	2 417
Ho. F.	0,83	5,87	3,38	16 350
Ce. M.	1,65	3,47	3,38	14 500
De. A.	0,34	19,40		
	0,71	6,65		
	0,69	9,56		
La. E.	1,33	4,01		
	0,61	8,08		
	1,07	5,00		
La. H.	1,18	5,85		
	1,12	4,98		
	1,78	3,22		
	1,50	3,52		
Fa. R.	2,04	3,10	7,38	3 780
	1,98	3,08		
	3,02	2,49		
	3,02	2,54		
Wo. A.	1,42	3,36	2,72	17 722
Po. F.	1,39	4,42	5,74	2 220
Mi. A.	0,77	7,55	2,32	12 170
Bö. G.	2,78	2,48	4,16	4 130
Si. A.	0,87	5,53		
	1,03	4,90		
Ri. M.	1,78	3,67	2,18	20 475
Br. A.	0,63	7,49	3,57	8 802
We. F.	1,24	5,44		
	1,44	3,96		
Ge. R.	1,65	3,70		
	2,89	2,56		
	1,61	3,05	2,61	6 630
Se. G.	1,78	4,86	4,20	4 050
Vi. W.	2,66	2,66		
	1,03	5,75		
	1,73	3,49		

Patient	k_G	Q_G	Q_{NFS}	A
Sta. S.	1,39	4,72	2,98	6 890
	1,12	6,02		
	2,77	2,65		
Mi. G.	1,93	3,48		
	1 44	4,45		
	1,38	3,60		
Pa. G.	1,51	3,93	1,25	1 850
	1,58	4,72		
	2,48	2,97		
Da. E.	1,26	4,45	2,83	19 990
Sch.	0,83	6,76		
Mü. O.	1,83	5,56		
	1,44	4,27		
Ha. A.	1,14	4,53		
	0,98	6,06		
	2,31	2,87		
Ki.	0,84	6,24		
Me.	1,61	3,31		
Kn. E.	0,89	5,70		
	1,78	3,86		
	3,30	1,63		
Ba. S.	1,51	1,81		

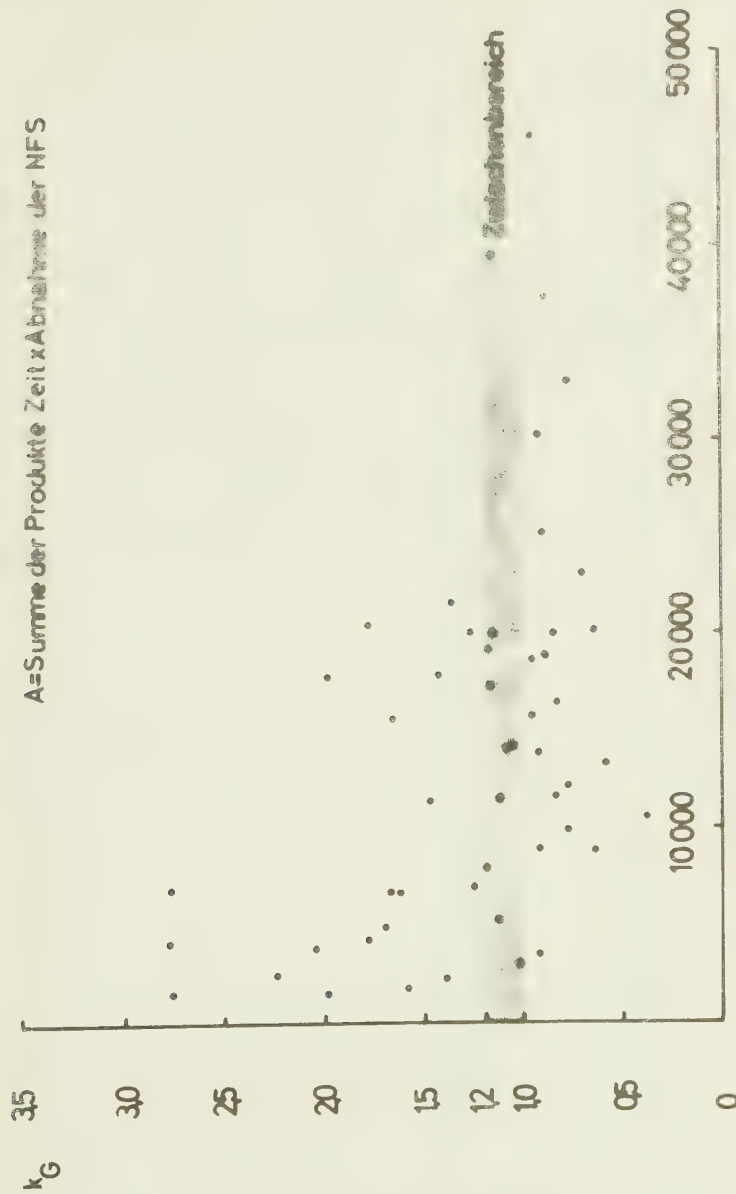


Abb. 8a und 8b:

Verhalten der Summe der Produkte aus Zeit und Abnahme an NFS zu den k_G -Werten werden die Summen A der Produkte von Zeit und Abnahme der nichtveresterten Fettsäuren (Abb. 8a) gegen die entsprechenden k_G -Werte bei Abb. 8a linear und bei Abb. 8b semilogarithmisch gegen die entsprechenden k_G -Werte aufgetragen, so zeigt sich eine weite Überlappung zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern nach den k_G -Werten beurteilt.

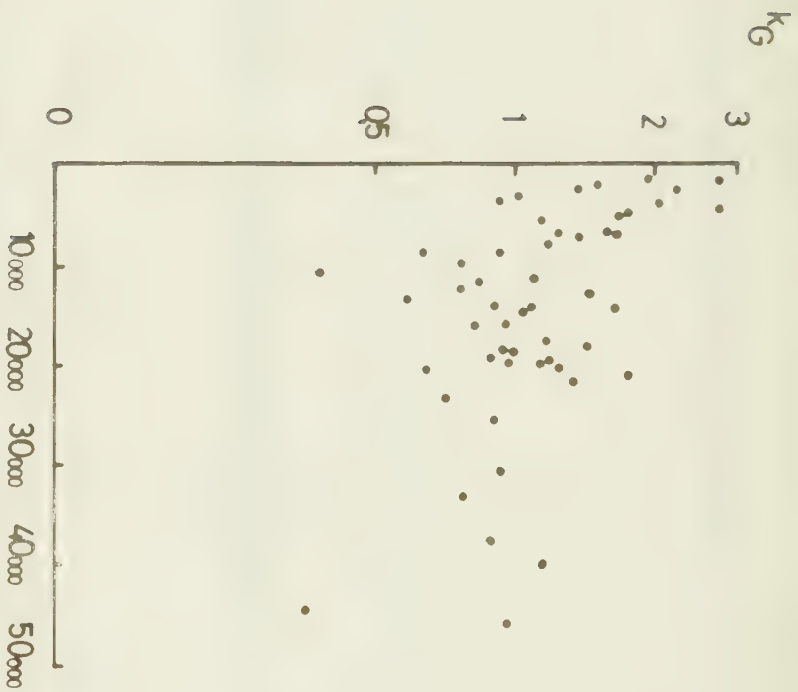


Abb. 8 b

$A = \text{Summe der Produkte Zeit} \times \text{Abnahme der NFS}$

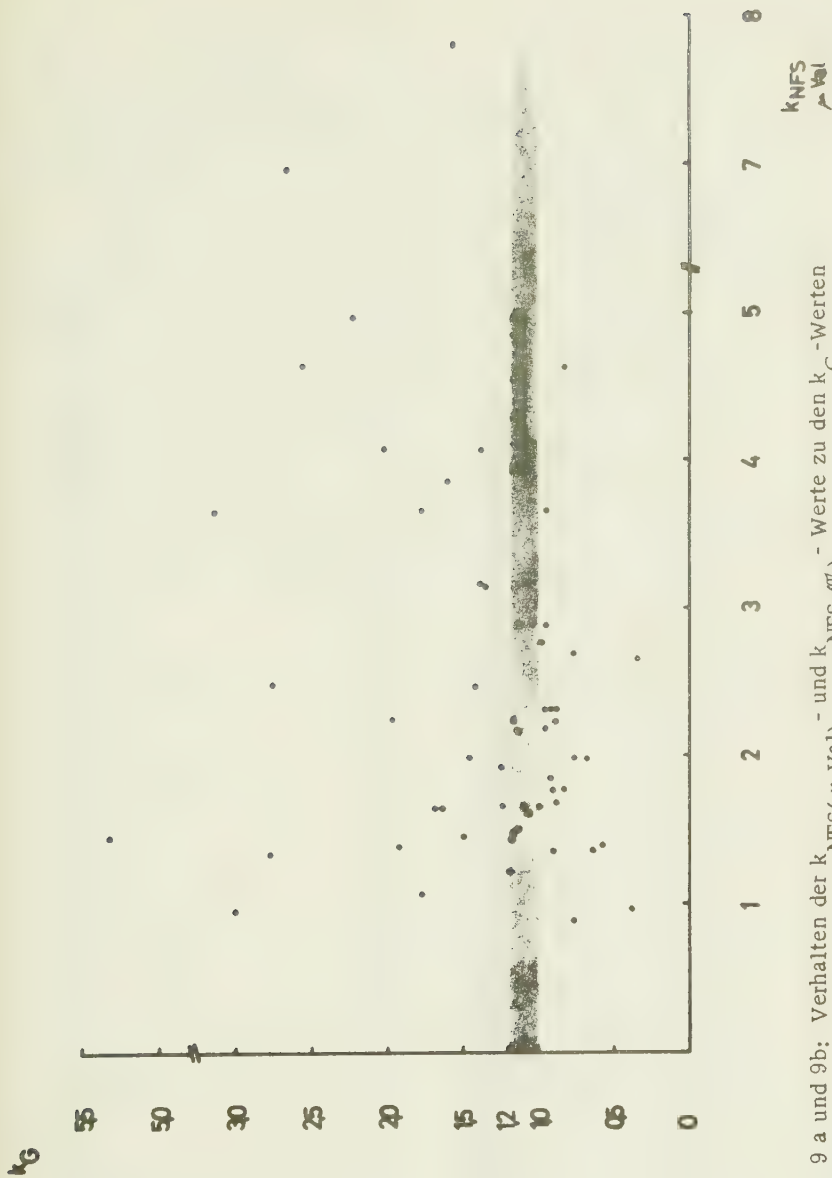


Abb. 9 a und 9b: Verhalten der $k_{NFS}(\mu \text{ Val})$ - und $k_{NFS}(\%)$ - Werte zu den k_G -Werten

Die errechneten k_{NFS} -Werte werden gegen die entsprechenden k_G -Werte aufgetragen

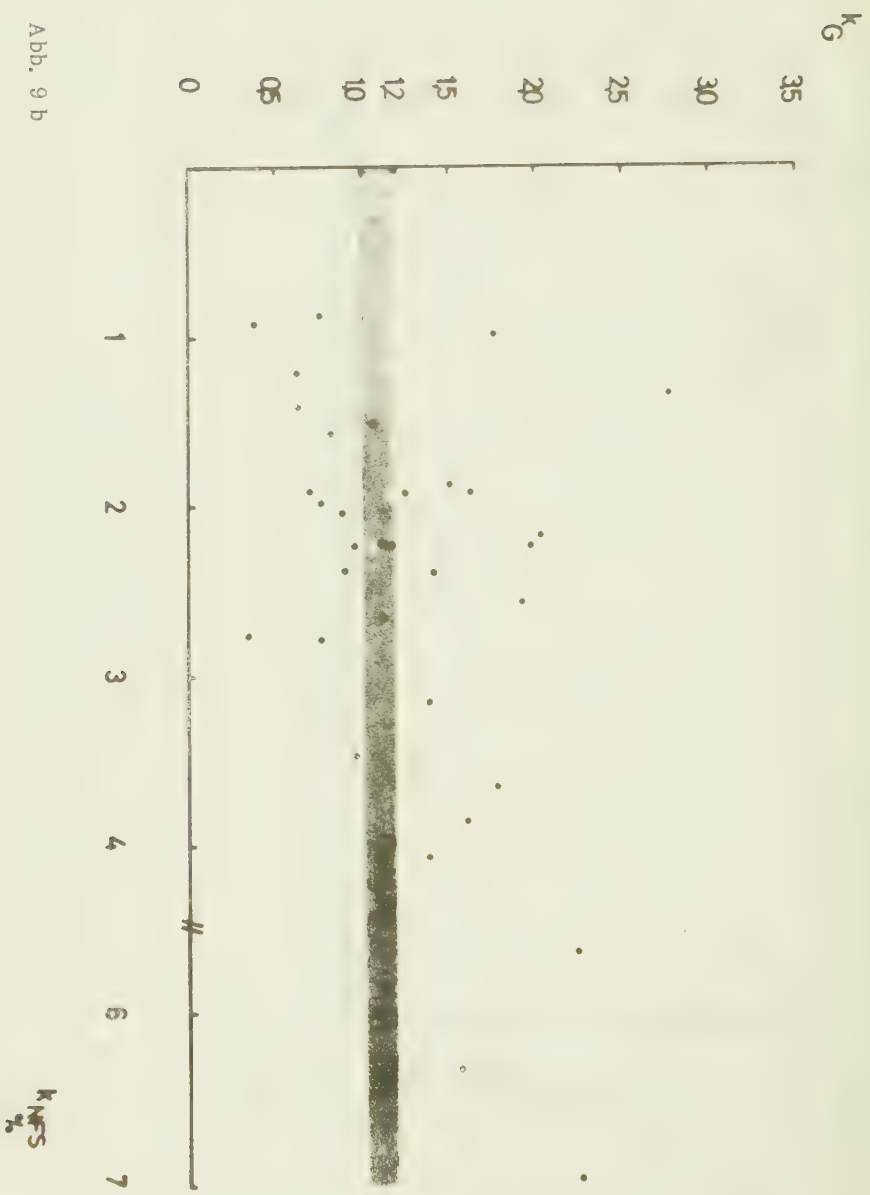


Abb. 9 b

Tab. 3: $\frac{k_G \text{-Werte und } k_{NFS}(\mu \text{ Val und } \%)}{\text{Patienten}}$ - Werte der untersuchten

Patient	Alter	k_G	k_{NFS} $\mu \text{ Val}$	k_{NFS} $\%$
An. F.	26	1,98	2,23	2,23
Re. F.	22	1,17	2,23	2,23
Ba. L.	23	0,77	0,88	0,88
De. A.	27	1,14	2,16	2,66
Ke. L.	36	1,08	1,61	1,51
Schm. K. H.	30	0,89	2,23	2,03
Ge. P.	20	0,95	3,65	3,47
Hö. A.	40	0,64	1,36	1,41
Kn. F.	53	0,96	2,31	2,23
Stö. F.	61	0,70	1,98	1,92
Schu. J.	25	0,77	1,98	1,98
Ne. J.	26	1,57	7,7	6,3
Le. J.	63	0,35	2,66	2,77
Is. E.	36	0,38	0,96	0,92
Ca. M.	28	0,90	2,31	2,38
Mü. K.	15	1,12	2,88	2,23
Ka. K. G.	19	2,24	4,95	4,62
Ho. F.	41	0,83	1,77	1,57
Ce. M.	24	1,65	1,65	1,91
Fa. R.	16	2,04	4,07	2,16
Wo. A.	15	1,42	2,47	2,39
Po. F.	32	1,39	4,07	4,07
Mi. A.	45	0,77	2,69	2,69
Bö. G.	30	2,78	1,33	1,33
Ri. M.	19	1,78	3,65	3,65
Br. A.	53	0,63	1,21	1,21
Ge. R.	31	1,61	3,85	3,85
Se. G.	28	1,78	1,06	0,99
Vi. W.	24	2,66	6,93	6,93
Sta. S.	24	1,39	3,15	3,15
Mi. G.	17	1,93	1,38	2,56
Pa. G.	30	1,57	1,57	1,87
Da. E.	27	1,26	1,92	1,92

4.) Ergebnisse der Glucose-Transfer-Berechnungen

Bei 53 Patienten, die von HOFMANN (7) einer intravenösen Glucosebelastung unterzogen worden sind, wurde, wie unter Methoden beschrieben, der Transfer für Glucose im Blut errechnet (Tab. 4). Trägt man die erhaltenen Transfer-Werte gegen die entsprechenden k_G -Werte linear auf, so entsteht ein Bild, wie es Abb. 10 zeigt.

Patienten, die nach ihrem k_G -Wert (über 1,2) als nichtdiabetisch anzusehen waren, wiesen Transfer-Werte von etwa 15,5 g/h bis 43,5 g/h auf. Diabetische Patienten mit k_G -Werten unter 1,0 hatten Transfer-Werte von 10,63 g/h bis etwa 25,0 g/h. Im sog. Zwischenbereich mit k_G -Werten von 1,0 bis 1,2 reichten die Transfer-Werte von 10,55 g/h bis 27,55 g/h.

Dies bedeutet also, daß durch die Höhe des errechneten Transfer-Wertes für Glucose zwar diabetische und nichtdiabetische Patienten ganz gut voneinander unterschieden werden können, daß es aber nicht möglich ist, die in den Zwischenbereich der k_G -Werte fallenden Patienten nach der Größe des Transfer genau nach ihrem diabetischen oder nichtdiabetischen Verhalten zu unterscheiden. Eine Verbesserung der Diagnostik gegenüber der einfachen Berechnung des k_G -Wertes ergab sich nicht.

Die Korrelation zwischen den beiden Größen k_G und Transfer-Glucose, die schon aus Abb. 10 erkennbar ist, wurde noch durch die Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach der Formel

$$r = \frac{\sum (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\left[\sum (x_i - \bar{x})^2 \sum (y_i - \bar{y})^2 \right]}}$$

bestätigt, wobei x = Abszisse = Transfer-Wert

y = Ordinate = k_G -Wert

$\bar{x} = \bar{y}$ die Mittelwerte sind.

Für den Korrelationskoeffizienten ergibt sich $r = 0,727$, womit die Korrelation bewiesen ist.

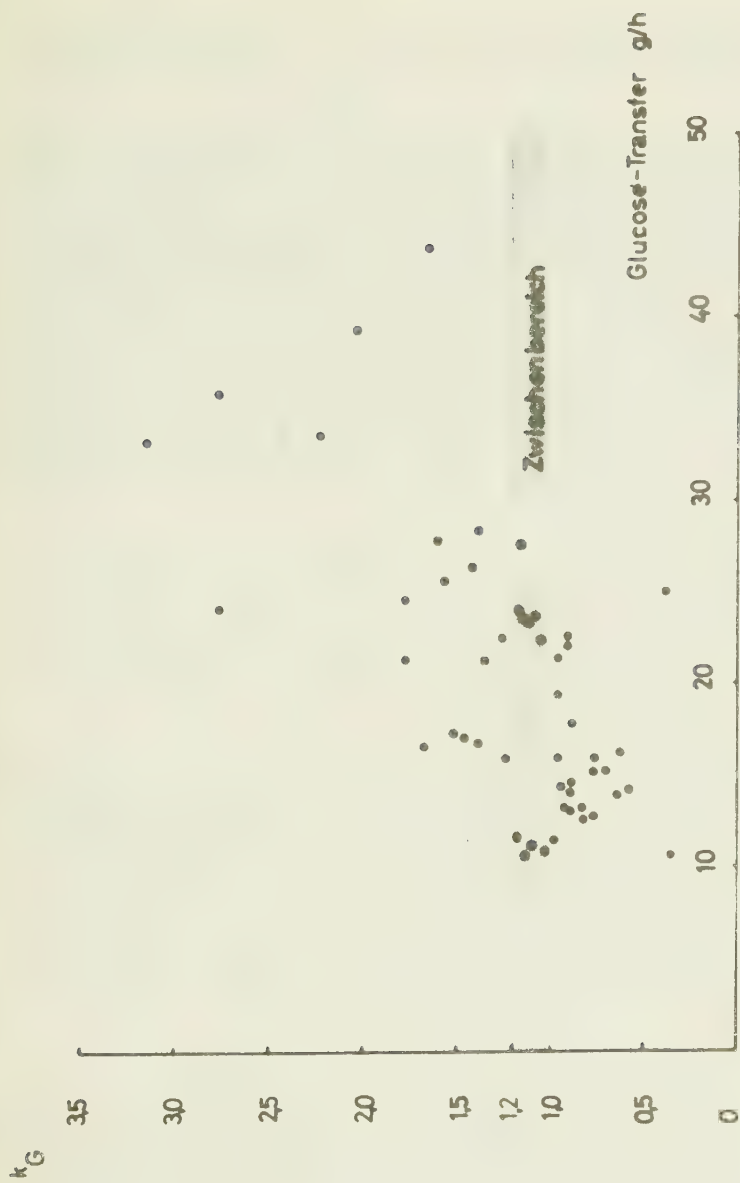


Abb. 10: Verhalten des Glucose-Transfer zum k_G -Wert

Die Transfer-Werte für Glucose in g/h, die bei 53 Patienten, die einer i.v. Glucosebelastung unterzogen worden sind, errechnet wurden, werden gegen die k_G -Werte linear aufgetragen

5.) Verhalten der nicht veresterten Fettsäuren im Vergleich zum Glucose-Transfer und zum k_G -Wert

Um zu untersuchen, in welcher Beziehung (Tab. 4) das Verhalten der nicht-veresterten Fettsäuren zum Glucose-Transfer und zu den k_G -Werten steht, wurde in Abb. 11 das diabetische, nichtdiabetische und indifferente Verhalten der NFS durch unterschiedliche Kennzeichnung sichtbar gemacht. Abb. 11 läßt erkennen, daß von 20 Patienten mit Transfer-Werten von 15,85 g/h bis 43,5 g/h, deren k_G -Werte oberhalb des Zwischenbereiches ($k_G > 1,2$) lagen und die somit keine diabetische Stoffwechsellaage hatten, 17 ein nichtdiabetisches und 3 ein indifferentes Verhalten der NFS aufwiesen.

Von 23 Patienten mit Transfer-Werten von 10,63 bis 25,0 g/h, die in Bezug auf den k_G -Wert als diabetisch angesehen werden mußten ($k_G < 1,0$) fanden wir bei 19 ein diabetisches, bei 3 ein indifferentes und bei einem Patienten ein nichtdiabetisches Verhalten der NFS.

Im Zwischenbereich der k_G -Werte, in welchem die Transfer-Werte von 10,55 bis 27,55 g/h reichten, ist keine Differenzierung zwischen diabetischer und nichtdiabetischer Stoffwechsellaage durch die Berechnung des Glucose-Transfers möglich. Hier wurde sechsmal ein diabetisches, zweimal ein indifferentes und zweimal ein nichtdiabetisches Verhalten der nichtveresterten Fettsäuren ermittelt.

Das zeigt wieder, daß in diesem Bereich ($k_G 1,0 - 1,2$) nur die Untersuchung des Verhaltens der NFS manchmal Aufschluß über die Stoffwechsellaage liefert. Die Ermittlung des Glucose-Transfers verbessert die Diagnostik dagegen nicht über das durch Bestimmung der k_G -Werte zu Erreichende hinaus.

Entsprechende Aussagen können gemacht werden, wenn das Verhalten der nichtveresterten Fettsäuren nicht zum Glucose-Transfer, sondern zum Glucose-transport pro kg Körpergewicht in Beziehung gesetzt wird (Abb. 12).

6.) Ergebnis der Berechnung des Glucosetransports in mg/h/kg

Die Berechnung des Glucosetransports pro kg Körpergewicht führte zu Werten, die von 88 bis 640 mg/h/kg reichen (Tab. 4). Werden diese Werte zu den entsprechenden k_G -Werten in Beziehung gesetzt, so ergibt sich folgendes:

Diabetische Patienten mit k_G -Werten unter 1,0 weisen Werten des Glucose-transport pro kg Körpergewicht von 116 bis 357 mg/h/kg auf. Nichtdiabetische Patienten (k_G über 1,2) haben Glucosetransport/kg-Werte von 183 bis

640 mg/h/kg. Im sog. Zwischenbereich wurden 10 Werte ermittelt, die von 88 bis 475 mg/h/kg reichen.

Der geringe Glucosetransport von 88 mg/h/kg, welcher bei der Patientin De. A. mit einem k_G von 1,14 und einem normalen Verhalten der NFS gefunden wurde, ist auf Grund der Adipositas von 120 kg Körpergewicht, somit der hohen Belastungsdosis von 60 g Glucose zu verstehen. Hier besteht eine deutliche Diskrepanz zwischen untersuchter Glucosetoleranz und normalem Verhalten der NFS.

Vergleicht man Abb. 10 mit Abb. 12, so stellt man fest, daß die Berechnung des Glucosetransports in mg pro kg Körpergewicht und Stunde zu keiner wesentlich besseren Aussage über die Glucosetoleranz führt wie die Berechnung des Glucose-Transfers.

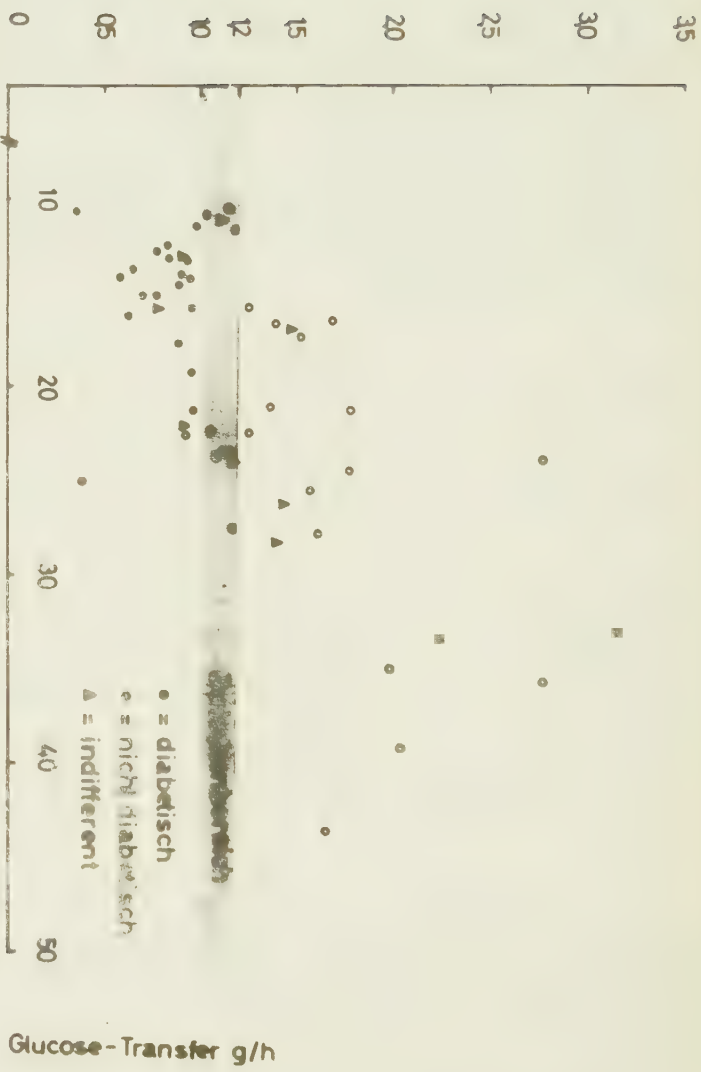


Abb. 11: Beziehung zwischen dem Verhalten der NFS und dem Glucose-Transfer sowie dem k₁-Wert

Die errechneten Glucose-Transfer-Werte werden gegen die k₁-Werte linear aufgetragen und das diabetische, nichtdiabetische und indifferente Verhalten der NFS durch Linien und Punkte Kennzeichnung sichtbar gemacht.

(diabetisch = ●, nichtdiabetisch = ○, indifferent = △)

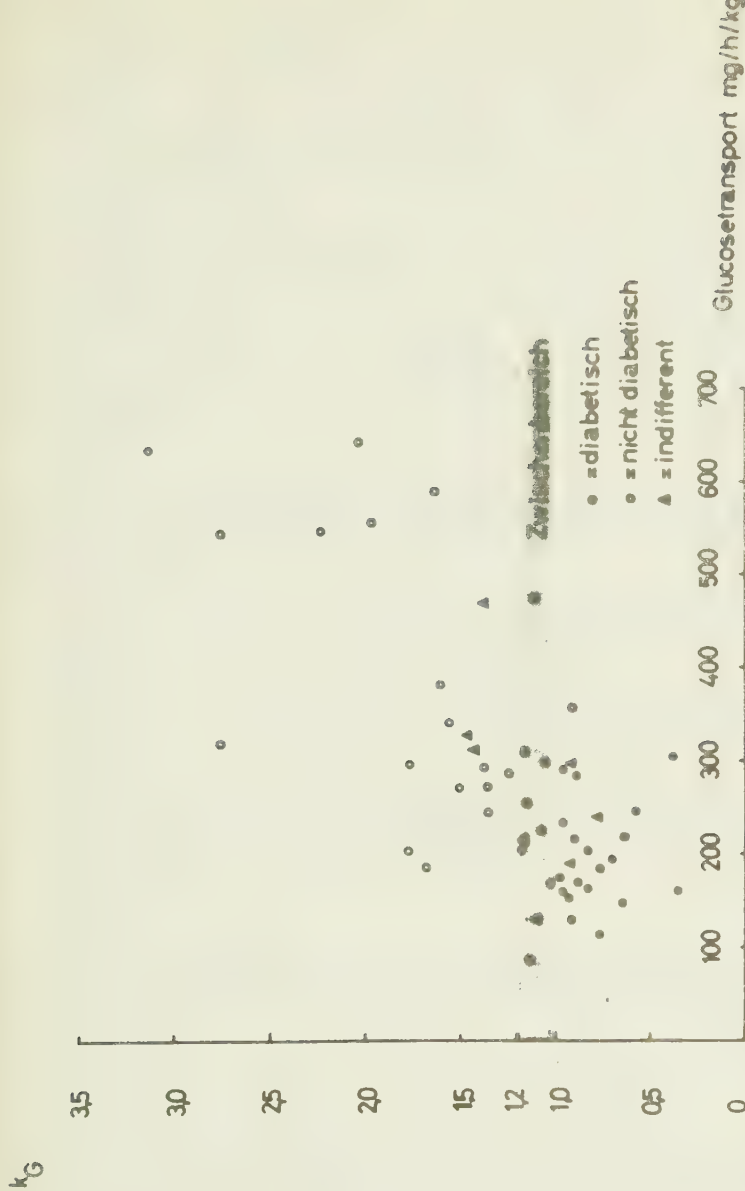


Abb. 12: Verhalten der NFS im Vergleich zum Glucosetransport pro kg Körpergewicht und zum k_G -Wert

Die errechneten Glucosetransport-Werte in mg/h/kg werden linear gegen die entsprechenden k_G -Werte aufgetragen und das diabetische, nichtdiabetische und indifferente Verhalten des NFS durch unterschiedliche Kennzeichnung sichtbar gemacht.
(diabetisch = ●, nichtdiabetisch = ○, indifferent = ▲)

Tab. 4: k_G-Werte, Werte des Glucose-Transfer (g/h) und des Glucosetransportes (mg/h/kg) mit dem zugehörigen Verhalten der nichtveresterten Fettsäuren bei allen untersuchten Patienten

Patient	Gewicht kg	Dosis g	NBZ c* mg %	fikt. Anfangskonz. c ⁰ - c* mg %	k _{GE}	Transfer g/h	Glucosetransport pro kg mg/h/kg	k _G	NFS-Verhalten
Pe. J.	87	43,5	67	230	0,0277	21,05	242	0,96	nicht diab.
Pl. A.	90	45,0	92	270	0,0231	21,25	236	0,96	diab.
Ga. J.	102	51,0	82	245	0,0128	13,15	129	0,92	diab.
Bü. R.	92	46,0	103	290	0,0239	23,45	255	1,15	diab.
En. L.	52	26,0	73	200	0,0577	32,90	632	3,15	nicht diab.
He. J.	75	37,5	85	180	0,0210	22,30	298	1,05	diab.
Ge. F.	69	34,5	89	245	0,0173	13,05	189	0,91	indifferent
Re. J.	58	29,0	99	160	0,0131	14,10	243	0,58	diab.
Hä. K.	56	28,0	90	300	0,0315	15,85	283	1,24	nicht diab.
Go. H.	63	31,5	83	175	0,0198	17,75	282	0,89	diab.
Ba. W.	52	26,0	94	300	0,0346	16,9	325	1,47	indifferent
Qua. N.	75	37,5	78	510	0,0693	23,9	319	2,77	nicht diab.
Ho. E.	90	45,0	60	310	0,0315	16,45	183	1,69	nicht diab.
Ko. I.	57	28,5	84	260	0,0210	11,6	204	1,19	diab.
Mi. F.	63	31,5	73	170	0,0278	22,5	357	0,91	nicht diab.
Pa. G.	65	32,5	76	230	0,0169	10,9	167,5	1,02	diab.
Si. F.	99	49,5	95	300	0,0169	15,9	160,5	0,96	diab.
To. A.	65	32,5	80	220	0,0161	11,45	176	0,99	diab.
Ho. R.	62	31,0	86	210	0,0165	12,55	202,5	0,83	diab.
Hu. J.	87	43,5	83	340	0,0173	11,05	127	1,10	indifferent

Fortsetzung Tab. 4:

Patient	Gewicht kg	Dosis g	NBZ c* mg %	fikt. Anfangskonz. o - c* mg %	k _{GE}	Transfer g/h	Glucosetransport pro kg mg/h/kg	k _G	NFS-Verhalten
Be. R.	90	45,0	95	190	0,0204	27,55	306	1,17	diab.
Bo. P.	74	37,0	78	170	0,0216	22,00	297	0,91	indifferent
An. F.	63	31,5	79	165	0,0385	34,9	554	1,98	nicht diab.
Re. F.	115	57,5	81	270	0,0231	23,9	210	1,17	indifferent
Ba. L.	81	40,5	79	180	0,0141	15,5	186	0,77	diab.
De. A.	120	60,0	56	300	0,0157	10,55	88	1,14	nicht diab.
Ke. F.	106	53,0	75	200	0,0198	23,6	223	1,08	diab.
Schu. K.	84	42,0	90	260	0,0147	14,5	173	0,89	diab.
Ge. P.	90	45,0	79	240	0,0161	14,3	157	0,95	diab.
Hö. A.	93	46,5	72	190	0,0131	13,85	149	0,64	diab.
Kn. F.	67	33,5	91	195	0,0206	19,3	288	0,96	diab.
Stö. F.	78	39,0	98	190	0,0126	15,2	195	0,70	diab.
Schu. J.	109	54,5	97	250	0,0100	12,7	116,5	0,77	diab.
Ne. J.	75	37,5	79	220	0,0315	25,5	340	1,57	nicht diab.
Le. J.	66	33,0	132	165	0,0067	10,63	161	0,35	diab.
Is. E.	83	41,5	152	150	0,0099	25,0	305	0,38	diab.
Ca. M.	65	32,5	77	180	0,0169	14,1	217	0,90	diab.
Mil. K.	49	24,5	104	175	0,0267	23,3	475	1,12	nicht diab.
Ka. K.-H.	61	30,5	84	200	0,0434	33,3	545	2,24	nicht diab.
Ho. F.	82	41,0	98	250	0,0138	13,2	161	0,83	diab.
Ce. M.	74	37,0	85	150	0,0346	43,5	587	1,65	nicht diab.

Fortsetzung Tab. 4:

Patient	Gewicht kg	Dosis g	NBZ c* mg %	fikt. Anfangskonz. c ⁰ - c* mg %	K _{GE}	Transfer g/h	Glucosetransport pro kg mg/h/kg	kg	NFS-Verhalten
Fa. R.	61	30,5	82	190	0,0495	39,1	640	2,04	nicht diab.
Wo. A.	84	42,0	86	260	0,0315	26,2	312	,42	indifferent
Po. F.	60	30,0	96	185	0,0302	28,2	470	1,39	indifferent
Mi. A.	66	33,0	82	155	0,0151	15,8	240	0,77	indifferent
Bö. G.	66	33,0	70	270	0,0693	35,6	540	2,77	nicht diab.
Ri. M.	83	41,5	86	320	0,0364	24,4	294	1,78	nicht diab.
Br. A.	74	37,0	129	210	0,0119	16,22	219	0,63	diab.
Ge. R.	73	36,5	87	340	0,0495	27,75	380	1,61	nicht diab.
Se. G.	105	52,5	90	300	0,0224	21,2	202	1,78	nicht diab.
Sta. S.	56	28,0	80	225	0,0278	16,6	296	1,39	nicht diab.
Pa. G.	63	31,5	72	230	0,0289	17,1	271	1,51	nicht diab.
Da. E.	82	41,0	82	260	0,0289	22,4	273	1,26	nicht diab.

DISKUSSION

Der Vergleich verschiedener Verfahren zur Feststellung eines latenten Diabetes mellitus hat nach Untersuchungen von SCHWARZ, SCRIBA und HOFMANN (5, 7) gezeigt, daß der einfache intravenöse Glucosetoleranztest mit Bestimmung des Glucose-Assimilationskoeffizienten k_G als einfachste und sicherste Untersuchungsmethode gelten kann. Der Rückgang der Glucosekonzentration im Blut erfolgt dabei annähernd nach der Gleichung $C_t = C_0 \cdot e^{-kt}$. Einen fast ideal linearen Rückgang der Glucosekonzentration nach i. v. Glucosebelastung gemäß dieser Gleichung zeigten die Mittelwerte eines normal verteilten Kollektivs noch 24 nicht-diabetischen Patienten. In der Literatur ist man unterschiedlicher Meinung darüber, ob die Glucose-Elimination durch vorhergehende Gleichung genügend genau charakterisiert ist. Von einigen Autoren wurde daher die Gleichung $C_t - C_{(eq)} = (C_0 - C_{(eq)}) e^{-kt}$ angegeben, wobei $C_{(eq)}$ die Equilibrium-Glucose bzw. den Nüchternblutzucker darstellt und der daraus errechnete Koeffizient $k_{\text{Glucose-Exzeß}}$ zu genaueren Aussagen führt. Vergleichende Untersuchungen haben jedoch gezeigt, daß die Bestimmung des Assimilationskoeffizienten für den Glucoseexzeß k_{GE} mit größerer subjektiv bedingter Streuung versehen ist (15).

Wie in der Dissertation von HOFMANN (7) bei der Berechnung des Glucose-Assimilationskoeffizienten nach i. v. Glucosebelastung zu ersehen ist, bereitete die Konstruktion einer Geraden für den Konzentrationsabfall der Glucose zur Ermittlung der Halbwertszeit T gelegentlich Schwierigkeiten (18). Wir haben daher nach dem Vorschlag von FELTS (4) untersucht, ob mit der Berechnung eines Quotienten Q_G , der dem nicht immer ganz linearen Blutzuckerabfall nach i. v. Belastung Rechnung trägt, nicht bessere Aussagen über die Glucosetoleranz gemacht werden können. Dabei bedeutet ein kleiner Quotient eine relativ große Glucose-Elimination pro Zeit, da diese im Nenner steht. Die Ergebnisse erbrachten wie bei der Errechnung der k_G -Werte ein kontinuierliches Spektrum von hohen zu niederen Q_G -Werten (Q_G 10, 1 - 2, 2). Patienten mit k_G -Werten über 1,2, bei denen eine nichtdiabetische Stoffwechsellaage angenommen wurde, wiesen Q_G -Werte von 2,2 bis 5,6 auf. Bei latenten oder manifesten Diabetikern ($k_G < 1,0$) fanden wir Q_G -Werte von 4,8 bis 10,0. Im sog. Zwischenbereich der k_G -Werte, in dem allein nach dem k_G -Wert eine Zuordnung zur diabetischen oder nichtdiabetischen Stoffwechsellaage nicht möglich ist, reichten die Q_G -Werte von 3,3 bis 6,1. Wie die Ergebnisse uns also zeigen, resultiert bei diesem Verfahren eine ganz erhebliche Überlappung der Werte von Diabetikern und

Nichtdiabetikern. Somit kommen wir zu der Aussage, daß die Berechnung des Quotienten Q_G zur Ermittlung der Glucosetoleranz weniger geeignet erscheint als die graphisch-rechnerische Ermittlung des Glucose-Assimilationskoeffizienten k_G .

Da sich im Zwischenbereich der k_G -Werte (1, 0 - 1, 2) die k_G -Werte von Diabetikern und Nichtdiabetikern stark überlappen und somit nichts über eine diabetische oder nichtdiabetische Stoffwechsellage ausgesagt werden kann, wird für diese Fälle als neues Kriterium zum Beweis einer diabetischen Stoffwechselstörung das Verhalten der nichtveresterten Fettsäuren nach intravenöser Glucosebelastung untersucht, denn Glucosestoffwechsel und Fettstoffwechsel hängen eng miteinander zusammen. Man findet dabei bei Nichtdiabetikern einen Wiederanstieg der NFS spätestens nach der 64. Minute, während bei Diabetikern ein weiterer Abfall bis zur 4. Minute erfolgt. Diesen weiteren Abfall der NFS nach der 64. Minute haben SCHWARZ, SCRIBA, HOFMANN als Zeichen einer diabetischen Stoffwechselstörung gewertet (5, 7).

Von SHAFRIR (17) wird vorgeschlagen, einen Fettsäure-Assimilationskoeffizienten k_{NFS} zu errechnen, um danach ebenfalls Aussagen über eine diabetische Stoffwechsellage machen zu können. Wir haben für eine Gruppe von 53 Patienten diesen k_{NFS} -Wert auf entsprechende Weise wie den k_G -Wert ermittelt. Wie schon SCHWARZ, SCRIBA und HOFMANN (5) auf Grund ihrer Untersuchungen keine Einteilung von Diabetikern in verschiedene Gruppen nach der Steilheit des Abfalls der nichtveresterten Fettsäuren nach i. v. Glucosebelastung treffen konnten, so können auch wir aus dem Ergebnis der k_{NFS} -Wert-Berechnung keine Schlüsse auf eine diabetische Stoffwechsellage ziehen, denn die Werte von Diabetikern und Nichtdiabetikern überlappen erheblich (Abb. 9). Dies zeigt uns erneut, daß die Steilheit des Abfalls der NFS nicht charakteristisch ist für ein diabetisches oder nichtdiabetisches Verhalten, sondern von der jeweiligen Höhe der Nuchternwerte, welche sehr schwanken, abhängt.

Mit der Berechnung eines Quotienten Q_{NFS} , der, wie in Methoden beschrieben, ermittelt wurde, haben wir weiterhin untersucht, ob die Geschwindigkeit der NFS-Abnahme ein Charakteristikum für die Glucosetoleranz ist. Das verwirrende Bild, das entsteht, wenn Q_{NFS} -Werte mit den k_G -Werten in Beziehung gesetzt werden (Abb. 7) zeigt deutlich, daß auch der Quotient Q_{NFS} nichts über das Verhalten der nichtveresterten Fettsäuren auszusagen vermag. Eine Korrelation zwischen dem Q_{NFS} -Wert und dem k_G -Wert konnte somit auch nicht gefunden werden.

Um die absolute Abnahme der nichtveresterten Fettsäuren berücksichtigen

zu können, berechneten wir außerdem die Summe A der Produkte von Zeit und Abnahme der nichtveresterten Fettsäuren und trugen sie gegen die entsprechenden k_G -Werte auf (Abb. 8). In dem daraus resultierenden Ergebnis finden wir wieder die Tatsache bestätigt, daß Geschwindigkeit und Ausmaß des NFS-Schwundes nach intravenöser Glucosebelastung für Diabetiker und Nichtdiabetiker weit überlappen.

Im allgemeinen wird der Glucose-Assimilationskoeffizient zur Auswertung des intravenösen Glucosetoleranztestes herangezogen. Doch dieser Wert charakterisiert nur die Geschwindigkeit der Blutzuckerabnahme, und außerdem gehen in seine Berechnung die Dosis der verabreichten Glucosemenge und das Gewicht des Patienten nur indirekt ein. DOST (6) schlägt daher die Ermittlung des Glucose-Transfers vor, einer Stoffwechselgröße, die den metabolischen Durchfluß der Glucose angibt. Wir haben bei einer Gruppe von 53 Patienten nach der von DOST angegebenen Gleichung

$$T_{60'} = \frac{D \cdot 60 \cdot c^* \cdot k}{c_o - c^*} \quad (6) \text{ über eine Zeitspanne von 60 Minuten den}$$

Transfer-Glucose berechnet und fanden dabei, daß Patienten mit k_G -Werten über 1,2, also Nichtdiabetikern, Transferwerte von 15,85 g/h - 43,5 g/h, Patienten mit k_G -Werten unter 1,0 Transfer-Werte von 10,63 g/h - 25,0 g/h aufwiesen. Die Glucose-Transfer-Werte im sog. Zwischenbereich reichten von 10,55 g/h bis 27,55 g/h. Aus diesem Ergebnis können wir ersehen, daß Diabetiker und Nichtdiabetiker zwar durch die Höhe des errechneten Transfer-Wertes für Glucose ziemlich gut unterschieden werden können, daß es aber nicht möglich ist, die in den Zwischenbereich der k_G -Werte fallenden Probanden nach der Größe des Transfers genau nach einer diabetischen oder nichtdiabetischen Stoffwechsellage zu beurteilen. Somit können wir sagen, daß die Berechnung des Transfer-Glucose keine Verbesserung der Diagnostik gegenüber der einfachen Berechnung des Glucose-Assimilationskoeffizienten k_G ergibt. Auch die Ermittlung des Glucosetransportes in mg pro kg Körpergewicht und Stunde führte zu keiner wesentlich besseren Aussage über die Glucosetoleranz wie die Berechnung des Glucose-Transfers (Abb. 12).

Unsere Untersuchungen unterstreichen die Auffassung, daß die intravenöse Glucosebelastung die relativ einfachste klinische Methode zur Erfassung einer diabetischen Stoffwechsellage ist und daß die Berechnung des sog. Glucose-Assimilationskoeffizienten vielleicht nicht die idealste, aber doch die praktischste Auswertung der intravenösen Glucosebelastung bietet.

ZUSAMMENFASSUNG

- 1) Zur Auswertung der Ergebnisse intravenöser Glucosebelastungen wurde nach dem Vorschlag von FELTS der Quotient Q_G berechnet, welcher ein Maß für den relativen Blutzuckerschwund in der Zeit ist. Der Vergleich der Q_G -Werte mit dem Glucose-Assimilationskoeffizienten k_G zeigt eine erhebliche Überlappung der Q_G -Werte von Diabetikern und Nichtdiabetikern, so daß die Aussage gemacht werden kann, daß die Berechnung des Quotienten Q_G zur Ermittlung der Glucosetoleranz weniger geeignet erscheint, als die graphisch rechnerische Ermittlung des Glucose-Assimilationskoeffizienten k_G .
- 2) Die Ergebnisse der Berechnung eines Fettsäure-Assimilationskoeffizienten k_{NFS} nach SHAFRIR lassen keine Schlüsse auf eine diabetische Stoffwechsellage ziehen. Das heißt, daß die Steilheit des Abfalls der nicht-veresterten Fettsäuren nach intravenöser Glucosebelastung nicht charakteristisch ist für eine diabetische oder nichtdiabetische Situation, sondern diese von der jeweiligen Höhe der Nüchternwerte, welche sehr schwanken, abhängt. Die Berechnung eines Quotienten Q_{NFS} bestätigt ebenfalls, daß die Geschwindigkeit der NFS-Abnahme kein Charakteristikum für die Glucosetoleranz ist. Diagnostisch bedeutsam ist lediglich der Zeitpunkt des Wiederanstiegs der NFS im Anschluß an den Abfall bei einer intravenösen Glucosebelastung.
- 3) Die Berechnung des Glucose-Transfers nach DOST erlaubt zwar nach der Höhe des errechneten Transfer-Wertes im allgemeinen eine Unterscheidung zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern, macht es aber nicht möglich, die in den Zwischenbereich der k_G -Werte fallenden Personen nach der Größe der Transfer-Werte einwandfrei einer diabetischen oder nichtdiabetischen Stoffwechsellage zuzuordnen. Es wurde gezeigt, daß die Berechnung des Glucose-Transfers keine Verbesserung der Diagnostik gegenüber der einfachen Berechnung des Glucose-Assimilationskoeffizienten k_G ergibt.
- 4) Auch die Berechnung des Glucosetransportes in mg pro kg Körpergewicht und Stunde führte zu keiner wesentlich besseren Aussage über die Glucosetoleranz als die Berechnung des Glucose-Transfers.

Herrn Priv. Dóz. Dr. med. K. SCHWARZ danke ich für die
freundliche Überlassung des Themas.

Besonders herzlich möchte ich Herrn Dr. med. P. C. SCRIBA
für seine unermüdliche Hilfe danken.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) STAUB, H.: Vierzig Jahre Insulin und intermediärer Stoffwechsel.
Klin. Wschr. 43, 1865, 61

- 2) AMATUZIO, D.S., STUTZMAN, F.L., VANDERBILT, M.S., NESBITT, S.: Interpretation of the Rapid intravenous Glucose Tolerance Test in Normal Individuals and in mild diabetes mellitus.
J. Clin. Invest. 32, 1963, 428

- 3) CONARD, V., FRANCKSON, R. M., BASTENIE, P. A., KESTENS, J., KOVACS, L.: Etude Critique du Triangle d'Hyperglycémie intravenieux chez l'homme normal et Détermination d'un "Coefficient d'Assimilation Glucidique".
Arch. Int. Pharmacodyn. 93, 1953, 277

- 4) CROFFORD, O. B., FELTS, P. W. und LACY, W. W.: Effect of Glucose Infusion on the Individual Plasma Free aminoacids in man
Proc. Sec. Exp. Biol. Med. 117, 1964, 11

- 5) SCRIBA, P. C., SCHWARZ, K. und HOFMANN, G. G.: Vergleich Klinischer Methoden zur Erfassung des latenten Diabetes mellitus.
Dt. Med. Wschr. 16, 1966, 753

- 6) DOST, F. H. und GLADTKE, E.: Darstellung des metabolischen Begriffs "Transfer" am Beispiel einer analogen Einführung von p-Amino-hippursäure (PAH) in das Blut des Menschen
Klin. Wschr. 42, 1964, 784

- 7) HOFMANN, G. G.: Vergleichende Untersuchungen über Klinische Methoden zur Erfassung des Latenten Diabetes Mellitus unter Berücksichtigung der Wirkung von Corticosteroiden auf die Intravenöse Glucosebelastung
Dissertation München 1966

- 8) JOKIPII, S. G. und TURPEINEN, D.: Kinetics of Elimination of Glucose from the Blood During and after a continuous intravenous Injection
J. Clin. Invest. 33, 1954, 452

- 9) FROESCH, E.R.,
RENOLD, A.E.,
McWILLIAMS, N.B.:
Specific Enzymatic Determination of Glucose
in Blood and Urine Using Glucose Oxidase
Diabetes 5, 1956, 1
- 10) FRANCKSON, J.R.M.,
OOMS, H.A.,
BELLANS, R.,
CONARD, V.
BASTENIE, P.A.:
Physiologic Significance of the intravenous
Glucose Tolerance Test
Metabolism. 11, 1962, 482
- 11) DOLE, V.P.
MEINERTZ, H.:
Mikrodetermination of Long-chain Fatty Acids
in Plasma and Tissue.
J. Biol. Chem. 235, 1960, 259
- 12) HEVESY v. G.:
Le Prix Nobel en 1942 Stockholm
- 13) DOST, F.H.:
Ein Verfahren zur Ermittlung des absoluten
Transportvermögens des Blutes im Fließ-
gleichgewicht.
Klin. Wschr. 40, 1962, 733
- 14) DOST, F.H.:
Fließgleichgewicht im strömenden Blut.
Dt. med. Wschr. 87, 1962, 1833
- 15) SCRIBA, P.C.,
SCHWARZ, K.:
Zur Früherfassung einer latenten diabetischen
Stoffwechsellage. Die intravenöse Glucose-
belastung als klinische Routinemethode.
München Med. Wschr. 106, 1964, 1522
- 16) SCHWARZ, K.,
SCRIBA, P.C. und
HOFMANN, G.G.:
Die intravenöse Glucosebelastung und die Er-
fassung einer Nebennierenrindeninsuffizienz
während und nach Corticosteroidtherapie
Sonderdruck aus Verhandlungen der Deutschen
Gesellschaft für innere Medizin
71. Kongreß 1965
- 17) SHAFRIR, E.:
GUTMANN, A.:
Patterns of Decrease of Free Fatty Acids During
Glucose Tolerance Test
Diabetes 14, 1965, 71
- 18) KAWERAN, E.,
SURTEES, S.J.:
The clinical Value of the Glucogram and a
new approach to the intravenous Glucose Tole-
rance Test
Z. Klin. Chemie 4, 1966, 237

- 19) DOST, F.H.: Über ein einfaches stat. Dosis-Umsatz-Gesetz
Klin. Wschr. 36, 1958, 655
- 20) HLAD, C., Studies on the kinetics of Glucose Utilization.
ELRICK, H., J. clin. Invest. 35, 1956, 1139
WITTEN, T.H.,
SMITH, A.,
ARAI, Y., BOW, T.:

LEBENS LAUF

Ich wurde am 27. Januar 1942 als Tochter des Oberregierungsrates Wilhelm Klenk und seiner Ehefrau Maria Klenk, geb. Koch, in Neustrelitz/Mecklenburg geboren. Von 1949 - 1953 besuchte ich die Volksschule in Hornberg/Schwarzwald. Von 1953 - 1962 war ich Schülerin der Schwarzwaldschule Triberg, eines math. nat. Gymnasiums, wo ich auch im März 1962 das Abitur bestand.

Seit dem SS 1962 studierte ich an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München und machte dort im Frühjahr 1963 das Vorphysikum und im SS 1964 das Physikum.

Im Herbst 1967 legte ich das medizinische Staatsexamen ab.



